

KLoK

Kvalitet, ledelse og kunnskapshåndtering

Innføring av ny retningslinje for behandling av bakteriell meningitt ved Sykehuset Innlandet

Universitetet i Oslo

Det medisinske fakultet

Institutt for allmenn og samfunnsmedisin

27.10.2009

V-04

Gruppe K-3

Randi Breivik

Marianne Holm

Andre Almvik Meyer

Kristine Reiestad Michaelsen

Ragnhild Fjelltveit Skagseth

Hilde Ulsaker

Linda Østli

Innhold

Del 1

Sammendrag.....	3
1 Innledning	4
2 Kunnskapsgrunnlaget	5
2.1 Spørsmålsstilling	5
2.2 Søkestrategi og søkeresultat	5
2.3 Oppsummering av de mest relevante artiklene.....	5
2.4 Nasjonale retningslinjer og internasjonale retningslinjer.....	7
2.5 Kontraindikasjoner til Deksametason.....	7
3 Forbedringsprosjektet	8
3.1 Nåværende retningslinjer ved Sykehuset Innlandet.....	8
3.2 Tiltak.....	9
3.3 Kunnskapsgrunnlag for valg av indikator, organisering og implementering.....	10
3.4 Indikatorvalg.....	11
3.4.1 Prosessindikator.....	11
3.4.2 Resultatindikator.....	12
3.5 Organisering og implementering.....	13
3.5.1 Fase 1. Plan.....	13
3.5.2 Fase 2. Do.....	13
3.5.3 Fase 3. Study	14
3.5.4 Fase 4. Act	15
3.5.5 Effektevaluering.....	15
4 Diskusjon	16
5 Referanser	22
6 Vedlegg	
6.1 Vedlegg 1: Nåværende anbefalinger fra NEL	
6.2 Vedlegg 2: Nåværende retningslinjer ved Sykehuset Innlandet	

DEL I

SAMMENDRAG

Bakgrunn:

Behandling av bakteriell meningitt baseres tradisjonelt på antibiotika og generell intensivbehandling. Gruppen har i midlertid observert at enkelte foretak benytter kortikosteroider som adjuvant behandling. Vi ville derfor undersøke om kortikosteroider er effektiv tilleggshandling ved bakteriell meningitt. Sykehuset Innlandet har ulike retningslinjer og praksis innad når det gjelder behandling av tilstanden. Med bakgrunn i dette ønsket vi å utarbeide en felles retningslinje ved Sykehuset Innlandet for behandling av bakteriell meningitt basert på oppdatert evidensbasert kunnskap. Vi ville også utforme en strategi for implementering av denne.

Metode:

Vi har utført systematiske søk i Evidence Based Medicine, Clinical Evidence, PubMed, Cochrane, Medline og UpToDate for å se om bruk av kortikosteroider som adjuvant behandling ved akutt bakteriell meningitt vil redusere mortalitet og morbiditet. Vi har gjennomgått de nåværende retningslinjer i Sykehuset Innlandet for bakteriell meningitt ved å se på nettbaserte retningslinjer samt metodebøker. Det er også gjort systematiske søk for å finne dokumenterte implementeringstiltak.

Resultat:

Nyeste metaanalyser konkluderer at det vil være hensiktsmessig å bruke kortikosteroider i behandlingen av bakteriell meningitt i det dette reduserer både mortalitet og nevrologiske sekveler. Ved å studere retningslinjene for behandling av bakteriell meningitt ved de aktuelle sykehusene fikk vi bekreftet at Sykehuset Innlandet mangler en felles og evidensbasert behandlingsstrategi for tilstanden.

Konklusjon:

Basert på disse resultatene og evidensbasert kunnskap om implementeringstiltak vil vi utforme en ny, felles retningslinje ved Sykehuset Innlandet vedrørende behandling av bakteriell meningitt.

1 INNLEDNING

Årlig rammes i underkant av 150 personer i Norge av bakteriell meningitt. I om lag 80 % av tilfellene er infeksjonen forårsaket av *Streptococcus pneumoniae* og *Neisseria meningitidis* (1). Det er først og fremst barn som rammes, men sykdommen forekommer også hos voksne. Akutt bakteriell meningitt er en sykdom forbundet med en høy mortalitet på 10-30 % til tross for forbedringer i intensivmedisinen de siste 50 år (2).

Sekveler som hjernenerveutfall, særlig hørselstap, opptrer i 5-40 % av tilfellene (2). Nevrologiske skader sekundært til bakteriell meningitt er relatert til den inflammatoriske prosessen som finner sted i subaraknoidalrommet.

Tidligere behandlingstradisjon ved bakteriell meningitt baseres på antibiotikabehandling og generell intensivbehandling. I klinisk undervisning og arbeid har gruppen observert ulik praksis og variasjon i retningslinjer når det gjelder behandling av bakteriell meningitt. Alle behandlingsalternativene observert av gruppen baserer seg på antibiotikaregimer, men kun enkelte sykehus inkluderer kortikosteroider i behandlingen. Gruppen har derfor ønsket å finne ut om kortikosteroider bør ha en plass i behandlingen av bakteriell meningitt.

I vårt kvalitetsforbedringsprosjekt tar vi utgangspunkt Sykehuset Innlandet som består av sykehusene; Lillehammer, Hamar, Gjøvik, Elverum, Tynset og Kongsvinger. Innenfor Sykehuset Innlandet er det forskjell i prosedyrer og praksis fra sykehus til sykehus med tanke på om de gir kortikosteroider ved oppstart av behandling mot akutt bakteriell meningitt. På grunnlag av at praksis varierer mellom sykehusene innen ett og samme helseforetak ønsker vi at den beste evidensbaserte medisin gjøres tilgjengelig for hele helseforetaket. Med bakgrunn i dette ønsker vi å utarbeide en felles retningslinje ved Sykehuset Innlandet for behandling av bakteriell meningitt basert på oppdatert evidensbasert kunnskap.

2 KUNNSKAPSGRUNNLAGET

2.1 Spørsmålsstilling

Vil bruk av kortikosteroider i behandlingen av bakteriell meningitt redusere mortalitet og/eller morbiditet?

2.2 Søkestrategi og søkeresultat

Vi har utført systematiske søk i søkemotorene Evidence Based Medicine, Clinical Evidence, PubMed, Cochrane, Medline og UpToDate. Vi benyttet MeSH-søkeord i PubMed for å begrense antall artikler. I tillegg er det gjort usystematiske søk i NEL, på Folkehelseinstituttets nettsider, på MSIS nettsider og i Tidsskriftet for den norske legeforening. Vi lette etter de nyeste metaanalysene gjort på området, samt enkeltstudier av nyere dato.

Følgende søkeord og kombinasjoner ble benyttet:

Bacterial meningitis AND corticosteroids

Bacterial meningitis AND dexamethason

Bacterial meningitis AND guidelines

Vi fant tre artikler av særlig interesse for vår problemstilling.

2.3 Oppsummering av de mest relevante artiklene

Van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, Prasad K. Corticosteroids for acute bacterial meningitis (2).

Metaanalyse av 18 randomisert-kontrollerte studier med totalt 2750 pasienter for å undersøke effekten av adjuvant behandling med kortikosteroider ved akutt bakteriell meningitt.

Totalt fant man mindre dødelighet (RR 0,83, 95% CI, 0,71 til 0,99), redusert antall tilfeller med alvorlig hørselstap (RR 0,65, 95% CI 0,47 til 0,91) og permanente nevrologiske sekveler (RR 0,67, 95% CI 0,45 til 1,00).

Hos barn i høy-inntektsland så man at kortikosteroidbehandling reduserte forekomsten av alvorlig hørselstap (RR 0,61, 95% CI, 0,41 til 0,90). Hos voksne fant man en signifikant reduksjon i mortalitet (RR 0,57, 95% CI 0,40 til 0,81) og kortsiktige nevrologiske sekveler (RR 0,42, 95% CI 0,22 til 0,87). Ved videre analyse fant man kun signifikant behandlingseffekt på mortalitet hos pasienter med pneumokokkmeningitt (RR 0,59, 95% CI 0,45 til 0,77) og på alvorlig hørselstap hos barn med meningitt som skyldes *Haemophilus Influenzae* (RR 0,37, 95% CI 0,20 til 0,68).

Ut fra resultatene anbefalte forfatterne at kortikosteroider gis i sammenheng med første antibiotikadose hos barn (i industrialiserte land) og hos voksne med akutt bakteriell meningitt oppstått utenfor sykehus. Anbefalt dose er her 0,6 mg/kg per døgn.

Prasad K, Karlupia N, Kumar A. treatment of bacterial meningitis: An overview of Cochrane systematic reviews (3).

Sammendrag av metaanalysene i Cochrane Library som har tatt for seg behandling av akutt bakteriell meningitt. Effekten av adjuvant behandling med kortikosteroider varierte mellom høy- og lav-inntektsland, med større reduksjon av mortalitet i høy-inntektsland (RR 0,74, 95% CI 0,52 til 1,05) enn i lav-inntektsland (RR 0,87, 95% CI 0,72 til 1,05). Det ble også funnet en fordelaktig effekt på alvorlig hørselstap i høy-inntektsland (RR 0,32, 95% CI 0,18 til 0,57), mens det forelå lite data på dette i lav-inntektsland (RR 1,04, 95% CI 0,66 til 1,63). Man anbefaler behandling med deksametason i fire dager, helst gitt før eller samtidig med første antibiotikadose, ved akutt bakteriell meningitt i rike land. Når det gjelder fattige land, trengs det flere kliniske forsøk før man kan si noe mer sikkert om behandlingseffekten.

Sexton DJ, Calderwood SB, Thorner AR. Dexamethasone to prevent neurologic complications of bacterial meningitis in adults (4).

Litteraturstudie hvor man undersøkte effekten av glucokortikosteroider som adjuvant behandling på hørselstap og andre nevrologiske sekveler samt mortalitet hos voksne

pasienter med akutt bakteriell meningitt. Man så en signifikant reduksjon i mortalitet (fra 34% til 14%) og andre ugunstige utfall (fra 52% til 26%), men signifikant behandlingseffekt fantes bare hos pasienter med pneumokokkmeningitt (*S. pneumoniae meningitis*). Hos disse igjen fant man kun en signifikant behandlingseffekt hos pasientene med en Glasgow coma scale (GCS) skår mellom 8 og 11 ved innleggelse. Ugunstige utfall etter 8 uker var redusert fra 52% til 22% (relativ risiko (RR) 0,43, 95% CI 0,19 til 0,95).

Ut fra resultatene anbefalte man i denne studien at voksne i høy-inntektsland med kjent eller mistenkt pneumokokkmeningitt og en GCS skår mellom 8 og 11 bør få deksametason. For alle andre voksne i høy-inntektsland med bekreftet eller mistenkt bakteriell meningitt anbefalte man å ikke gi deksametason.

2.4 Nasjonale og internasjonale retningslinjer

Det finnes per i dag ingen etablert nasjonal faglig retningslinje for behandling av akutt bakteriell meningitt ved norske sykehus. Ved søk i nettsidene til Helsedirektoratet, Tidsskriftet for den norske legeforening, og NEL (Norsk Elektronisk Legehåndbok), fant vi kun oppdaterte prosedyrer på NEL sine sider. Prosedyrene i NEL refererer blant annet til den nyeste metaanalysen på området (2).

Prosedyrer hos NEL (se vedlegg 1):

1. Kortikosteroider, om mulig start før antibakteriell behandling
 - Voksne: 10 mg hver 6 time
 - Barn: 0,4 – 0,6 mg/dag fordelt på 4 doser.
2. Behandle med bredspektret, baktericid virkende antibiotikaregime gitt intravenøst.

Vi har ikke funnet en enkelt internasjonal retningslinje.

2.5 Kontraindikasjoner til deksametason

Vi fant ingen studier som spesifikt omhandler skadevirkninger, risiko eller kontraindikasjoner for bruk av deksametason som ledd i behandlingen av bakteriell

meningitt. De nyeste metaanalysene har ikke funnet helsemessige negative utfall ved behandlingen. De akutte tilstandene hvor det benyttes kortikosteroider er assosiert med med hypokalemi, natriumretensjon, økt glukoneogenese, samt katabolske effekter. Bivirkningene er doseavhengige, og risikoen for å utvikle bivirkninger øker med behandlingstiden. Det vil vanligvis ikke oppstå alvorlige bivirkninger ved få dagers bruk, men det vil være fornuftig å monitorere blant annet elektrolytter og blodsukker under behandlingen (5,6).

3 FORBEDRINGSPROSJEKTET

3.1 Nåværende retningslinjer ved Sykehuset Innlandet

Retningslinjene varierer mellom sykehusene som hører inn under Sykehuset Innlandet.

	Hamar -Elverum	Lillehammer	Gjøvik
Oppstart tidspunkt	-	Ved synlig blakket spinalvæske, ikke vent på celletelling eller andre undersøkelser	Ved blakket spinalvæske
Steroider	-	10 mg deksametazon iv ca <u>15-20 min</u> før antibakteriell behandling startes (dersom paseinten er ustabil gis antibiotika rett etter) Deretter 10 mg Fortecortin iv hver 6.time i 4 døgn (disse seponeres dersom det er meningokokkmeningitt)	Deksametason iv 8 mg <u>umiddelbart</u> før antibiotika
Antibiotika	Benzylpenicillin 3 g * 4-6 iv + Kloramfenikol 1 g * 4 iv V/penicillinallergi eller utenlandsopphold gis cefotaxim 3g * 4 iv eller cefriaxon 4g * 1 iv	Penicillin 3g * 4-6 iv + Kloramfenikol 1 g *4 iv V/penicillinallergi eller utenlandsopphold gis cefotaxim 3g * 4 iv eller cefriaxon 4g * 1 iv	Penicillin 3g blandes i 100 ml NaCl 9mg/ml iv + Kloramfenikol 1g V/CAVE penicillin gis Cefotaxim 3g eller Cefriaxon 4g iv

Tabell 1. Skjematisk oversikt over retningslinjene for behandling av bakteriell meningitt ved sykehusene i Sykehuset Innlandet . Tynset og Kongsvinger er ikke tatt med i det de ikke har utarbeidet retningslinjer for denne tilstanden.

Tynset og Kongsvinger har ingen retningslinjer når det gjelder behandling av bakteriell meningitt. Felles for de resterende sykehus er at alle har med anbefalinger om antibiotikabehandling i sine retningslinjer. Retningslinjer for å gi kortikosteroider i tilknytning til antibiotikabehandlingen varierer i midlertid. Hamar-Elverum nevner ingenting om dette. Lillehammer og Gjøvik anbefaler deksametason før antibiotika gis. Tidsaspektet for når dosen skal gis og hvor stor dose det er snakk om varierer likevel noe mellom de to sykehusene (se tabell 1 og vedlegg 2).

I forhold til hva som kjennetegner gode retningslinjer er det flere svakheter i de nåværende retningslinjene (7). Mest fremtredende er det at flere av sykehusene ikke oppgir kilder eller metoden som ligger til grunn for utarbeidingen av retningslinjene.

Overnevnte ulikheter mellom sykehusene viser behovet for standardisering av retningslinjer ved Sykehuset Innlandet. Flere av sykehusene har prosedyrer som ikke samsvarer med nyere internasjonale studier. Det er altså et skille mellom nyere evidensbasert kunnskap og nåværende praksis når det gjelder behandling av bakteriell meningitt ved Sykehuset Innlandet.

3.2 Tiltak

Artiklene i kunnskapsgrunnlaget konkluderer med at det vil være hensiktsmessig å bruke kortikosteroider i behandlingen av bakteriell meningitt, både hos barn og voksne, i det dette reduserer både mortalitet og nevrologiske sekveler.

Etter gjennomgang av prosedyrer ved Sykehuset Innlandet, har vi kommet frem til at vi vil utforme en standardisert retningslinje for behandling av akutt bakteriell meningitt ved Helse Innlandet. Vårt forslag til retningslinje baseres på anbefalingene i vårt kunnskapsgrunnlag (2,3,4).

Alle med mistanke om akutt bakteriell meningitt ervervet utenfor sykehus, skal behandles med kortikosteroider i tillegg til antibiotika. Det skal da gis et fire dagers regime med deksametason 0,6 mg/kg daglig, hvorav første dose skal gis helst 15 minutter før første antibiotikadose, eller samtidig.

Deksametason skal ikke gis etter oppstart av antibiotika da dette ikke har dokumentert effekt. Behandlingen med deksametason skal seponeres hvis det viser seg at det er et annet agens enn pneumokokker som er årsak til meningitten.

Ramme 1. Forslag til innhold i retningslinje med hensyn til kortikosteroider. Antibiotikaregime må komme i tillegg.

En klinisk retningslinje vil hjelpe helsepersonell til å forbedre sin kvalitet på behandling av pasienter, og dette vil kunne forbedre pasientenes sykdomsforløp. Retningslinjen bør være enkelt utformet og lett å forstå for alle grupper som skal bruke den (8).

Vi er klar over at deksametason ikke er et preparat registrert i det norske markedet, og at dette derfor må spesialbestilles. Vi ser av dagens retningslinjer at deksametason allerede er i bruk som kortikosteroid ved flere av de aktuelle sykehusene. I tillegg er deksametason brukt i studiene vi baserer kvalitetsprosjektet vårt på. Vi foreslår derfor å bruke deksametason som kortikosteriod.

3.3 Kunnskapsgrunnlag for valg av indikator, organisering og implementering

Vi har utført systematiske søk i søkemotorene PubMed, Cochrane og Medline.

Følgende søkeord og ulike kombinasjoner av disse ble benyttet:

Quality improvement

Quality improvement AND tool

Quality Assurance

Qualitytool

Indicator

Checklist
Guidelines
Implementation
Implementation AND Strategies

Inklusjonskriterier var engelsk språk, og utgivelsesår 2005 til og med 2009. Relevante referanser ble fulgt opp. Etter vurdering av resultatene la vi 11 artikler til grunnlag for valg av indikator og implementeringsstrategi (8,11,12,14,15,18-23). Disse artiklene er i hovedsak oversiktsartikler eller metaanalyser. Vi har i tillegg basert oss på KLoK-undervisningen, retningslinjer fra Sosial- og Helsedirektoratet (9) og Statens Helsetilsyn (10).

3.4 Indikatorvalg

Vi har diskutert mulige indikatorer for å overvåke om den nye prosedyren med kortikosteroider har effekt. Litteraturen er noe splittet om hvilke kvaliteter som er viktigst for å få en god indikator, men noen områder går igjen. Det legges særlig vekt på at indikatoren skal baseres på et godt kunnskapsgrunnlag og at det ikke er rom for mistolkning av indikatoren. Andre områder som nevnes er at indikatoren er lett tilgjengelig (11).

3.4.1 Prosessindikator

Ved implementering av en retningslinje bør man benytte parametre for å overvåke om denne nye rutinen følges, altså en prosessindikator. Oppdaterte veiledere og artikler om indikatorvalg anbefaler å bruke både prosessindikator og resultatindikator for å sikre best mulig grunnlag for kvalitetsforbedring (12). Prosessindikatoren vil også behjelpe fortolkningen av resultatindikator. Det blir u hensiktsmessig å se på om andel dødsfall er endret som følge av prosedyren dersom denne ikke er fulgt.

Parameterovervåkingen bør være enkel å utføre i praksis og kreve få ressurser.

Vi har vurdert journalnotater, medikamentkurve og sjekkliste som mulige prosessindikatorer. Journalnotater kan være problematiske idet det vil kunne oppstå tvil om den nye prosedyren er fulgt dersom dette ikke er skrevet ned i journalen. Det

vil være relativt ressurskrevende å gå gjennom alle medikamentkurvene i etterkant for å undersøke om kortikosteroider er gitt. En sjekkliste vil være en enkel og lite ressurskrevende indikator for prosessovervåkning, både tidsmessig og økonomisk. Sjekklisten kan utarbeides i tråd med anbefalinger fra Sosial- og Helsedirektoratet (13). Sjekklisten beskriver hvordan man ønsker at en prosess skal utføres og inneholder de viktigste trinnene i prosessen. Sjekklisten fungerer dermed som en huskeliste. I tillegg vil den gi økt bevissthet omkring den nye prosedyren, og kan således medvirke til at den følges (14, 15). Det bør av sjekklisten gå tydelig frem om pasienten har fått kortikosteroider eller ikke og hvilke kontraindikasjoner som kan foreligge.

Vårt forslag til prosessindikator blir derfor bruk av en sjekkliste. Denne vil tas i bruk ved mistanke om bakteriell meningitt.

3.4.2 Resultatindikator

Vi ønsker også å kontrollere om prosjektet har effekt via overvåkning av såkalte resultatindikatorer. For vårt prosjekt vil utkomsvariabler som nevrologiske sekveler og død være relevante, da disse representerer målsetningen med intervensjonen.

Registrering av “ andel dødsfall hos pasienter med diagnosen bakteriell meningitt” som indikator vil ikke være særlig ressurskrevende. Meningitt ervervet utenfor sykehus registreres hos MSIS (16), og dødsårsak er oppgitt på dødsattest/i dødsårsaksregister. Derved er indikatoren målbar, tilgjengelig og i numerisk størrelse.

Endringer i et hardt endepunkt som død vil være enkelt å registrere, men ikke romme alt vi ønsker å oppnå med prosjektet. En viktig tilleggsfaktor er nevrologiske sekveler. I kunnskapsgrunnlaget er det relativt gode holdepunkter for at disse avtar ved bruk av deksametason. Vi hevder det vil være for ressurskrevende å registrere nevrologiske sekveler som resultatindikator i prosjektet, i alle fall i første omgang.

Man kan eventuelt vurdere å utvide resultatindikator til også å inkludere nevrologiske sekvele på et senere tidspunkt. Da kan man tenke seg hørselsskader som første delindikator og kvantifisere denne ved hjelp av hørselstest sammenholdt med opplysninger om tidligere hørsel.

Som beskrevet over velger vi altså å bruke resultatindikatoren “andel dødsfall hos pasienter med diagnosen bakteriell meningitt”.

3.5 Organisering og implementering

For å sette vårt kvalitetsforbedringsarbeid i system velger vi å benytte Demings kvalitetshjul, også kalt PDSA hjulet (Plan, Do, Study, Act). Dette er en syklisk fremstilling av en forbedringsprosess hvor de ulike elementene er innbyrdes avhengig av hverandre (17).

Fase 1. Plan

I denne fasen skal problemet defineres og tiltaket utarbeides (17). Spesifikke implementeringsbarrierer, bør identifiseres før tiltak kan iverksettes (18). I planleggingsfasen må derfor representanter fra hver gruppe som er involvert i prosjektet delta (19). Vi tar kontakt med avdelingssjefene på de ulike sykehusene og avtaler et felles møte hvor avdelingssykepleiere, farmakolog og leger med faglig kompetanse innenfor infeksjonsmedisin og nevrologi er tilstede. Møtet innledes med en presentasjon av nåværende retningslinjer for behandling av akutt bakteriell meningitt ved Sykehuset Innlandet. Deretter legges det frem dokumentert kunnskap som viser at man oppnår en signifikant reduksjon i mortalitet ved bruk av deksametason ved behandling av bakteriell meningitt. Neste steg vil være å presentere vårt forslag til tiltak. Deretter legger vi frem vårt forslag til hvordan tiltaket kan implementeres. En effektiv implementeringsstrategi vil inkludere informasjon, kommunikasjon, sosiale systemer og infrastruktur. Med begrepet infrastruktur menes støtte fra ledelsen, nivåstrategi, teknisk støtte, evalueringssystemer og fortløpende dokumentasjon/håndtering av prosjektet (20).

3.5.2 Fase 2. Do

I denne fasen skal tiltaket iverksettes og gjennomføres (17). Både implementering og videreføring av praksis krever et godt tverrfaglig samarbeid hvor alle grupper som berøres av den nye retningslinjen inkluderes, og hvor man kan skape engasjement

blant personalet (10, 20). Det bør på hvert enkelt sykehus derfor innkalles til et personalmøte hvor representanter fra både leger og sykepleiere er tilstede. Avdelingssjefen presenterer det nye endringsforslaget og understreker at dette tiltaket iverksettes for å gi pasientene et bedre behandlingstilbud som igjen bidrar til å skape en mer pasientsentrert helsetjeneste. I kunnskapsgrunnlaget vektlegges betydningen av personalets kunnskap og ferdigheter for en vellykket implementering (20). Undersøkelser har vist at skriftlig informasjon og andre passive tiltak har lite virkning på klinisk praksis, og at dette trolig har liten effekt med hensyn til å engasjere medarbeiderne i tiltaket. Å legge inn undervisning om sykdommen og effektiv behandling av denne i dette personalmøtet vil derfor kunne være heldig (8, 21).

For organisering på praksisnivå på de enkelte sykehusene foreslår vi at det opprettes en prosjektgruppe bestående av engasjerte leger og sykepleiere, til sammen fire personer, inkludert prosedyreansvarlig sykepleier. Denne gruppa har ansvaret for selve gjennomføringen av tiltaket:

- Den nye retningslinjen settes inn i avdelingens prosedyreperm. Denne permen må være godt merket og lett tilgjengelig. I tillegg bør det henges opp et notat på vaktrommet i mottaket som minner de ansatte på den nye retningslinjen.
- Sjekklistene plasseres i en egen hylle i nærheten av andre skjema, for eksempel ved siden av blanke medikamentkurver. Det bidrar til å gjøre det enklere å huske på å ta i bruk sjekklisen.
- Hver gang det gis meningittbehandling til en pasient angis det på sjekklisen om den nye prosedyren er fulgt. Den som har administrert medikamentet har ansvar for å fylle ut skjemaet og legge det i en boks på vaktrommet. Denne boksen bør være godt merket og lett tilgjengelig.
- Medlemmene i prosjektgruppa har ansvaret for at boksen tømmes regelmessig.

3.5.3 Fase 3. Study

I denne fasen skal man evaluere og kontrollere at tiltaket har medført endringer i praksis som er i tråd med målet for kvalitetsforbedringen (17). Rent praktisk skjer dette ved å gå gjennom sjekklistene og registrere antall ganger kortikosteroider er innlemmet i behandlingen av akutt bakteriell meningitt. Siden meningitt er en relativ sjelden diagnose bør man vente minst ett år før opptelling foretas. Hensikten med denne første evalueringen er kartlegge ut i fra sjekklistene om prosedyren blir fulgt i praksis. Det er vist at å gi ansatte tilbakemelding om resultatene er heldig for implementeringen (22). Resultatene presenteres derfor og diskuteres på et evalueringsmøte med de ansatte. Kunnskapsgrunnlaget vektlegger også viktigheten av å fjerne barrierer i forhold til implementeringen (8,12,22,23). Man bør forsøke å identifisere eventuelle avvik fra opprinnelig handlingsplan og komme med forslag til hva som kan gjøres for å optimalisere implementeringen. I så måte er det viktig å få fram de ansattes syn på gjennomføringen av tiltaket. Er det blitt gitt tilstrekkelig informasjon om kunnskapsgrunnlag og handlingsplan? Hvordan fungerer bruken av sjekklister? Og i hvor stor grad har implementeringen ført til merarbeid for de ansatte?

3.5.4 Fase 4. Act

I denne fasen skal avvik korrigeres og eventuelt en ny rutine standardiseres (17). Justeringer vil baseres på tilbakemeldinger og erfaringer fra personalet. Det er viktig at eventuelle endringer i den opprinnelige handlingsplanen videreformidles til personalet på en tydelig og systematisk måte. Slik kan man unngå misforståelser knyttet til den videre gjennomføringen av tiltaket. Prosjektgruppa har et ekstra ansvar for å motivere de ansatte til å følge opp de nye endringene. Bruk av sjekklister kontinueres i ytterligere ett år, etterfulgt av ny evaluering. Dersom det framkommer av sjekklistene at implementeringen av prosedyren nå fungerer tilfredsstillende, foreslår vi at man avslutter bruken av sjekklister på dette tidspunktet.

3.5.5 Effektevaluering

Tre år etter oppstart av kvalitetsforbedringen anslår vi at det foreligger et stort nok pasientmateriale til å foreta en effektvurdering. Data om antall tilfeller av meningitt ved Sykehuset Innlandet kan innhentes fra MSIS (meldingssystemet for smittsomme

sykdommer) ved Folkehelseinstituttet (16). Det er ikke implementeringsprosessen som denne gangen er gjenstand for evaluering, men vår resultatindikator. Har innføring av en den nye feller retningslinjen ved Sykehuset Innlandet ført til en reduksjon i mortalitet hos pasienter med diagnosen akutt bakteriell meningitt? For å finne ut dette sammenlignes mortalitetsratene før og etter gjennomføring av tiltak. Resultatet av dette sammenholdes med data fra sjekklistene vedrørende etterlevelse av prosedyre. Til sammen vil denne evalueringen gi oss informasjon om kvalitetsprosjektet ved Sykehuset Innlandet har hatt god effekt.

4 Diskusjon:

Hensikten med å gjennomføre et kvalitetsforbedringsprosjekt er å yte helsetjenester av god kvalitet. Helsetjenester av god kvalitet kjennetegnes ved at de:

- Er virkningsfulle
- Er trygge og sikre
- Involverer brukere og gir dem innflytelse
- Er samordnet og preget av kontinuitet
- Utnytter ressursene på en god måte
- Er tilgjengelige og rettferdig fordelt

(24)

Vi vil diskutere om vårt kvalitetsforbedringsprosjekt oppfyller disse kravene, samt diskutere valg av indikator og trekke en konklusjon om hvorvidt vi mener dette prosjektet bør gjennomføres i praksis.

Er prosjektet virkningsfullt?

Kunnskapsgrunnlaget vedrørende bruk kortikosteroider som adjuvant behandling har inntil nylig vært svakt. Det er først i de siste årene at evidensbasert kunnskap om behandlingen har kunnet vise til positive behandlingsresultater. De nyeste metaanalysene er overbevisende, men flere studier er ønskelig for å ytterligere forsterke dette.

Hos Prasad K. et al. (3) og Sexton DJ et al. (4) fant man kun effekt av deksametason hos pasienter med pneumokokkmeningitt, og videre hos Sexton DJ et al. (4), kun hos pasienter med en GCS skår på mellom 8 og 11. Med hensyn til GCS blir det en forholdsvis snever del av pasientmaterialet, og det kan stilles spørsmål over hvor gjennomførbart dette evt vil være å bruke som indikasjon i praksis. Det var ikke tatt høyde for GCS i verken Van der Beek et al.(2) eller Prasad K. et al.(3). Det er vanskelig å vite om dette skyldtes manglende funn, eller om det bare ikke ble undersøkt. Derfor kan det enn så lenge virke som om resultatene på dette området er noe uavklart.

Når det kommer til reduksjon av nevrologiske sekveler er resultatene noe varierende mellom studiene. Det ble vist reduksjon av kortsiktige nevrologiske sekveler hos Van der Beek et al. (2), og en beskyttende effekt mot alvorlig hørselstap hos Prasad K et al. (3), men Sexton DJ et al. (4) fremlegger ingen resultater om noen av delene. Selv om resultatene virker optimistiske, må man stille spørsmål ved hvorfor de tre studiene ikke har kommet frem til mer lignende resultat.

I de tre studiene vi har lagt til grunn finner man en tydelig forskjell i behandlingseffekt mellom rike og fattige land. Hos Prasad K. et al. (2) ble ikke pasienter med pneumokokkmeningitt skilt ut, og man kunne heller ikke vise en signifikant behandlingseffekt i fattige land. Det foreligger en betydelig forskjell i muligheten for å intensivbehandle pasienter mellom fattige og rike land, og man må derfor ta høyde for at dette kan utgjøre en bias med hensyn til måling av behandlingseffekten. Kanskje kan steroidbehandling ha en synergistisk effekt med noe av intensivbehandlingen som gis i ressurssterke helsevesen, men som fattige land ikke har mulighet til å tilby, slik at forskjellen ikke skyldes deksametasonets effekt i like stor grad som antatt?

Da dette er litteraturstudier, er det vanskelig for de tre studiene å være tydelige på om resultatene fra undergruppene er funnet post hoc eller om de var definert på forhånd. Dersom de signifikante funnene i undergruppene kun er funnet ved post hoc analyse, må disse tolkes med forsiktighet.

Til tross for at det fremdeles er ønskelig med flere kliniske forsøk for å bedre kartlegge indikasjonsområdet og effekt ved akutt bakteriell meningitt, kan man ut fra disse studiene konkludere med at tillegg av kortikosteroider både reduserer mortaliteten og at den ikke er skadelig for pasientene. Metaanalysene virker dermed så langt overbevisende om at adjuvant behandling med deksametason ved akutt bakteriell meningitt er en behandling som bør implementeres i norske sykehus.

Er prosjektet trygt og sikkert?

De akutte bivirkningene assosiert med kortikosteroidbruk er hypokalemi, natriumretensjon, økt glukoneogenese og en metabolisme som trekker i mer katabol retning. Pasienter som er innlagt i sykehus for intensiv behandling for alvorlige infeksjoner blir nøye monitorert med tanke på vitale tegn og blodprøver. Det er mange andre sykdommer som blir behandlet med kortikosteroider i høye doser, og leger skulle være kjent med bruk av dette medikamentet. Kortikosteroidbehandling ved akutt bakteriell meningitt er begrenset til 4 dagers behandling og kan defineres som kortvarig behandling. Bivirkninger etter langvarige kortikosteroidbehandling vil altså ikke ramme denne pasientgruppen. Det bør nevnes at man ved å innføre et ekstra ledd i behandlingskjeden kan øke risikoen for medisinske feil. I denne sammenheng kan man se for seg forbyttning av medikamenter og derved at pasienten får feil medikament eller injeksjon av kortikosteroider hos pasienter hvor dette er kontraindisert. Dette er problemer som må løses ved generelle tiltak for gode rutiner ved legemiddeladministrasjon.

Er helsetjenesten samordnet og preget av kontinuitet?

Helsetjenester av god kvalitet er samordnet og preget av kontinuitet (7, 24). Vi mener at vi ved å innføre en fellesprosedyre for hele Sykehuset Innlandet bidrar til nettopp dette. Siden det er få tilfeller at bakteriell meningitt årlig på hvert av sykehusene, må kvalitetsforbedringsarbeidet imidlertid strekke seg over en relativt lang tidsperiode før man kan foreta en effektevaluering. Dette er utfordrende med tanke på å opprettholde kontinuitet. Man kan ikke forvente at arbeidsstaben vil være den samme gjennom hele implementeringsfasen. Prosjektgruppen bør derfor ha et særlig ansvar for å instruere

nyansatte om gjennomføringen av tiltaket, eventuelt delegere oppgaven videre til erfarne kollegaer på avdelingen/mottaket.

Vil prosjektet bidra til å utnytte ressursene på en god måte?

Kostnad – nytte

Publiserte metaanalyser har vist en reduksjon av nevrologiske sekveler (2,3,4). Dette kan tenkes å spare helsevesenet for et ikke ubetydelig beløp med tanke på videre behandling og rehabilitering. Dette vil føre til at behandlingskostnadene dermed inntjenes i et holistisk perspektiv.

Tidsaspaket og pasientgruppen

Årlig rammes 150 personer i Norge av bakteriell meningitt (1). Sannsynligvis vil bare en liten andel av disse pasientene bli behandlet av Sykehuset Innlandet. På grunnlag av at et lite antall pasienter får diagnosen bakteriell meningitt årlig ved dette helseforetaket, kan det være vanskelig å trekke en konklusjon om det har vært en forbedring som følge av tiltaket. Resutatindikatoren ”andel dødsfall hos pasienter med diagnosen bakteriell meningitt”, vil sannsynligvis favne om et så lite antall pasienter at det vil bli vanskelig å si noe om en eventuell reduksjon i mortalitet er signifikant.

På den andre siden er det relativt mange pasienter som legges inn i sykehus med tentativ diagnose akutt bakteriell meningitt. De fleste av disse pasientene vil ikke ha akutt bakteriell meningitt, men andre tilstander som i akutfasen kan gi lignende kliniske bilde. Det er viktig å ikke overse diagnosen akutt bakteriell meningitt tidlig i forløpet da tidlig behandling kan være livreddende. Av den grunn vil det av flere pasienter bli tatt spesifikke meningittprøver og startet med behandling for dette før prøveresultater foreligger. Dette vil gjøre pasientgruppen større med tanke på å måle prosessindikatoren ”sjekkliste ved meningittmistanke”.

Er helsetjenesten tilgjengelig og rettferdig fordelt

Et aspekt som kjennetegner helsetjenester av god kvalitet, er at de er tilgjengelige og rettferdig fordelte. Vi mener innføring av ny, felles prosedyre for hele Sykehuset

Innlandet vil sikre befolkningen som sokner til disse områdene et helhetlig og tilgjengelig tilbud uavhengig av hvilket undersykehus pasienten kommer til.

Indikatorvalg

Prosessindikator

Manglende bruk av sjekklisten vil svekke dens verdi, og viktigheten av å benytte sjekklisten bør understrekes under igangsetting av prosjektet. En annen mulig feilkilde er feilutfylling. Dog er leger og sykepleiere allerede kjent med bruk av sjekklister som arbeidsverktøy, og dersom sjekklisten er utformet på en entydig og enkel måte, tenker en at dette i praksis være et lite problem.

Resultatindikator

Vår oppgave har som resultatindikator å måle andel med bakteriell meningitt som blir behandlet med deksametason, samt å måle hvor stor andel av disse tilfellene som ender med død. Vi ønsker i det følgende å problematisere noen forhold omkring dette. Mulige feilkilder ved indikator kan være at økt fokus på meningittbehandling gjennom prosjektet muligens kan påvirke indikator utover effekten av deksametason. Økt fokus kan føre til bedre diagnostikk og behandling. Dette kan medføre at man registrerer en større effekt av tiltaket enn hva faktisk skyldes deksametason. I tillegg vil det være viktig å diskriminere mellom død på grunn av meningitt og andre dødsårsaker som komorbiditet og den teoretiske muligheten for død som følge av kortikosteroidrelaterte komplikasjoner. Denne feilkilden vil kunne overestimere antall døde som følge av meningitt, og det må tas med i betraktning at det ofte utøves et ikke ubetydelig skjønn ved fastsettelse av dødsårsak dersom det ikke foretas obduksjon.

Konklusjon

Vi mener at dette prosjektet bør gjennomføres. Den evidensbaserte kunnskapen på området er for øyeblikket god nok til å tilsi at deksametason som adjuvant behandling ved bakteriell meningitt både er forsvarlig og gunstig, samt at behandlingen fremstår som lite kostnadskrevende i forhold til gevinsten. I Sykehuset Innlandet mangler flere av sykehusene retningslinjer for behandling av akutt bakteriell meningitt, eller de har foreldede retningslinjer som ikke er oppdaterte på den beste gjeldende behandlingen.

Dette støtter opp om behovet en for standardisering av behandlingen, samt retningslinjer som følger evidensbasert medisin innad i helseforetaket.

5 REFERANSER

1. Norsk elektronisk legehåndbok, Meningitt og encefalitt.
www.legehandboka.no (19.05.09).
2. Van de Beek D, de Gans J. Corticosteroids for acute bacterial meningitis.
Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jan 24;(1):CD004405
3. Prasad K, Karlupia N, Kumar A. treatment of bacterial meningitis: An
overview of Cochrane systematic reviews. Respir Med 2009 Apr 16.
4. Sexton DJ, Calderwood SB, Thorner AR. Dexamethasone to prevent
neurologic complications of bacterial meningitis in adults. www.uptodate.com
(16.04.09)
5. www.legehandboka.no (09.09.2009)
6. Felleskatalogen 2009
7. KLoK profesjonsutøvelse, Kunnskapshåndtering, Ledelse og
Kvalitetsforbedring. Veileder for studentenes kliniske KLoK-læring i 10., 11.
Og 12. Semester. Revidert 27.08.2008
8. Francke A, Smit M, de Veer A, Mistiaen P. Factors influencing the
implementation of clinical guidelines for health care professionals: A
systematic meta-review. BMC Medical Informatics and Decision Making
2008; 8(1): 38.
9. www.ogbedreskaldetbli.no (01.06.2009)
10. Statens helsetilsyn utredningsserie 2-98. Kvalitetsstyre helseorganisasjoner –
til deg som leder. 2009. Report No.: IK- 2615.
11. Wollersheim H, Hermens R, Hulscher M et al. Clinical indicators:
development and applications. The Netherlands Journal of medicine 2007
Jan;vol 65, no 1, s15-22.
12. Hakkennes S, Dodd K. Guideline implementation in allied health professions:
a systematic review of the literature. Qual Saf Healt Care 2008;17:296-300.
doi:10.1136/qsch.2007.023804.
13. www.ogbedreskaldetbli.no/metoder_verktoy/Verktoykasse/Planlegge/Sjekkiste_og_skaringskjema (01.06.2009).

14. Wolff AM, Taylor SA, McCabe JF. Using checklists and reminders in clinical pathways to improve hospital inpatient care. *Med J Aust* 2004 Oct 18;181(8):428-31.
15. Hales BM, Pronovost PJ. The checklist – a tool for error management and performance improvement. *J Crit Care* 2006 Sep;21(3):231-5.
16. Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS), (Database) www.msis.no (07.06.09).
17. Schreiner A. Forbedringsarbeid i praksis. Hefte til bruk i gjennombruddsprosjekter og i andre forbedringsprosjekter 2004 Mar 11; s 8-9.
18. [Prior M](#), [Guerin M](#), [Grimmer-Somers K](#). The effectiveness of clinical guideline implementation strategies -a synthesis of systematic review findings. *J Eval Clin Pract*. 2008 Oct;14(5):888-97.
19. Lukas CV, Holmes SK, Cohen AB, Restuccia J, Cramer IE, Shwartz M, et al. Transformational change in health care systems: an organizational model. *Health Care Manage Rev* 2007 Oct;32(4):309-20.
20. Lukas CV, Meterko MM, Mohr D, Seibert MN, Parlier R, Levesque O, et al. Implementation of a clinical innovation: the case of advanced clinic access in the Department of Veterans Affairs. *J Ambul Care Manage* 2008 Apr;31(2):94-108.
21. Jamtvedt G, Young JM, Kristoffersen DT et al. Audit and feedback: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD000259.
22. Maartje de Vos, Graafmans W, Kooistra M, et al. Using quality indicators to improve hospital care: a review of the literature. *International Journal for Quality in Health Care* 2009; Volume 21, Number 2: pp. 119–129.
23. [Baiardini I](#), [Braidò F](#), [Bonini M](#) et al. Why do doctors and patients not follow guidelines? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009 Jun;9(3):228-33.
24. Nasjonal strategi for kvalitetsforbedring i sosial- og helsetjenesten (2005-2015) Til deg som leder og utøver, IS-1162, 2005, side 12. www.ogbedreskaldetbli.no/237/is-1162_4390a.pdf (01.06.2009).
25. Kvalitetsstyrte helseorganisasjoner-til deg som medarbeider. Statens helsetilsyn utredningsserie 3-98. Oslo: Statens Helsetilsyn, 1998

26. DiStefano J, Maznevski ML. Creating value with diverse teams in global management. *Organizational Dynamics*, 2000;29(1):45-63.
27. Bang H. Effektivitet i lederteam – hva er det, og hvilke faktorer påvirker det? *Tidsskrift for Norsk Psykologforening*. 2008; 45(3):272-286.

6 VEDLEGG

Meningitt og encefalitt

Kjerneopplysninger

Definisjon

- Meningitt er infeksjon av hinnene (pia mater og arachnoidea) rundt hjernen og ryggmargen^{1,2,3}
- Hos barn presenterer tilstanden seg som sepsis, meningitt eller en kombinasjon⁴. Sepsis er en alvorligere tilstand og kan gi septisk sjokk, mens meningitt har større risiko for å føre til nevrologiske utviklingssekveler
- Infeksjonen kan gripe over på kortikalt vev (meningoencefalitt) og kraniale eller perifere nerver
- Encefalitt er infeksjon i hjernevevet

Forekomst

Meningitt, generelt

- *Streptococcus pneumoniae* og *Neisseria meningitidis* er ansvarlig for 80% av alle tilfeller^{5,6}
- Insidensen av meningokokksykdom
 - i UK er 2-8 tilfeller per 100.000 per år ⁷
 - i USA er 0,6-1,5 per 100.000 per år ⁸
 - i sub-Sahara Afrika, mellom Gambia og Etiopia, forekommer regelmessige utbrudd hvert 5.-10. år med gruppe A meningokokker ("meningitt-beltet"), insidensen under epidemier kan nå 500 per 100.000 per år ⁹
- Serogruppe A forårsaker høyest insidens av meningokokksykdom på verdensbasis³

Meningitt i Norge

- Antallet meningokokkinfeksjoner har vært fallende i Norge
 - I perioden 1975-87 var det 250-350 tilfeller årlig
 - 1987-1997 ca 100-150 tilfeller per år
 - I årene 2005-2008 innmeldt henholdsvis 39, 35, 30 og 36 tilfeller av systemisk meningokokksykdom til MSIS, dette er de laveste tallene siden registreringen startet i 1975¹⁰
- Serogrupper i 2007¹⁰
 - Serogruppe B dominerer fortsatt med 23 tilfeller (77%)
 - Det var to tilfeller av serogruppene C og Y
 - Serogruppe W135 ett tilfelle, 2 tilfeller med ukjent serogruppe
- Hvem rammes?
 - Rammer først og fremst barn (nedgang i maternelle antistoffer) og unge^{11,12}
 - 1/3 under 5 år, 1/3 tenåringer, mens bare 1/5 er over 25 år
- Andre bakterielle meningitter
 - < 100 tilfeller pr år

Encefalitt

- Ses i alle aldersgrupper, men hyppigst hos barn og unge voksne
- Insidens er < 30 tilfeller i Norge pr år

Årsak og sykdomsutvikling

- Akutt bakteriell meningitt er en akutt infeksjøst betinget inflammasjon i pia og arachnoidea
- Infeksjonen griper imidlertid ofte over på hjernen, subcortex og de perifere nervene og forårsaker enkelte ganger skade på disse strukturene

Bakteriologi

- Vanligste bakterielle agens
 - Er *Neisseria meningitidis* (meningokokker) og *Streptococcus pneumoniae* (pneumokokker)
 - Insidensen av *Haemophilus influenzae* har falt med mer enn 99% i land som gir rutinemessig vaksine¹³
 - Forekomsten av de forskjellige bakteriene varierer med alderen
- Mikrobiologi i forhold til alder
 - Barn < 2 mnd gamle, inkludert premature
 - Har hyppigst meningitt med *Streptococcus agalactiae* (gruppe B-streptokokker) og *Escherichia coli* med kapseltype K1
 - *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pyogenes* (gruppe A streptokokker) og andre gramnegative intestinale stavbakterier er mindre hyppige
 - Hos barn > 2 mnd og hos unge voksne (< 25 år)
 - *Streptococcus pneumoniae* og *Neisseria meningitidis* forekommer hyppigst
 - Hos barn i alderen 1-3 måneder forekommer gruppe B-streptokokker, gramnegative intestinale stavbakterier og *L. monocytogenes* enkelte ganger
 - Hos barn i alderen 6 måneder - 4 år var *Haemophilus influenzae* type b en hyppig årsak til meningitt, men etter innføringen av vaksine i 1992, er alvorlige infeksjoner med denne bakterien blitt sjeldne
 - Hos eldre over 70 år øker forekomsten av meningitt med *E. coli* og *Listeria*
 - Over 25 år
 - Dominerer *S. pneumoniae*
 - Hos eldre > 70 år er *S. pneumoniae* fremdeles den dominerende bakterie, men forekomsten av *E. coli* og *L. monocytogenes* forekommer noe hyppigere enn hos yngre pasienter
- Virus er hyppigste årsak til meningo-encefalitt

Meningokokker

- Er gramnegative diplokokker, innkapslet eller ikke-innkapslet. Totalt finnes 13 serogrupper basert på ulikheter i kapselens polysakkaridstrukturer, men bare seks av disse forårsaker livstruende infeksjon - gruppene A, B, C, W-135, X og Y³
- Det er større risiko for epidemier med gruppe A og C meningokokker
- Meningokokkenes virulens er relatert til egenskaper ved de ytre membranene, underliggende genotype, rask veksthastighet, frigjøring av ytre membranvesikler, antigenvariasjon, ev. frigjøring av toksiner¹⁴
- Visse kloner synes å dominere til ulike tider og i ulike grupper
- Overføring og smitte
 - Smitte - opptak av bakterier - gjennom nærkontakt med sekret fra luftveiene eller spytt kan være forbigående, føre til kolonisering (bærertilstand) eller føre til invasiv sykdom^{15,16}
 - En bærertilstand er en immuniserende hendelse som fører til beskyttende immunitet mot organismen¹¹
 - Ev. meningokokksykdom opptrer vanligvis innen 1-14 dager etter smitte¹⁴
 - Bærertilstand
 - 8-25% i befolkningen er funnet å være bærere av meningokokker i halsen, og varigheten av bærertilstanden kan variere fra dager til flere måneder¹⁶
 - Noen meningokokktyper er svært smittsomme, men gir sjelden langvarig bærertilstand. Andre er mindre virulente men svært smittsomme
 - Bærertilstanden påvirkes av alder (er høyest blant ungdommer), intim personlig kontakt, tettbodhet (jfr. militære kaserner) og røyking^{14,15}
- Mottakelighet
 - Fravær av beskyttende baktericide antistoffer er den viktigste predisponerende faktor

for systemisk meningokokksykdom, men genetisk polymorfisme og andre ko-faktorer hos verten bidrar til sykdom^{11,12,17}

- Tap av maternelle antistoffer øker risikoen for spedbarn og mindre barn
- Medfødte og ervervede antistoffsvakheter øker også risikoen
- Klinik
 - Meningitt er det vanligste kliniske presentasjonen av invasiv meningokokksykdom. Mer enn 60% av pasientene i i-land utvikler meningitt uten sjokk
 - Fulminant meningokokksepsis er karakterisert ved rask proliferasjon av meningokokker i sirkulasjonen, noe som gir meget høye konsentrasjoner av bakterier og meningokokkendotoksin¹⁸
 - 30% av pasientene presenterer seg uten distinkte tegn til meningitt eller fulminant meningokokksepsis, men med vedvarende hypotensjon. Symptomene ellers er feber og utslett. Ubehandlet kan de utvikle meningitt eller sjokk³

Patogenese

- Infeksjonen spres som regel hematogent fra et primærfokus i nasofarynx eller luftveiene¹⁹
- Lipo-oligosakkarid er et av de mest potente molekyler som aktiverer ulike immunceller²⁰
- I neonatalperioden
 - Kommer de patogene bakteriene i all hovedsak fra kontakt og aspirasjon av intestinal og genital trakt sekret fra moren
 - Nyfødte med lengre opphold på sykehus kan eksponeres for multiple nosokomiale patogener
- Hos småbarn og barn
 - Utvikler meningitt seg vanligvis ved at innkapslede bakterier som har kolonisert nasofarynx, spres ut i blodet
 - Virusinfeksjoner i de øvre luftveiene forutgår som regel bakteremien
 - I neste omgang penetrerer organismene "skjøre" steder i blod-hjerne barriæren (choroid plexus og cerebrale kapillærer) og når subaraknoidalrommet
- Direkte spredning
 - Meningitt kan også utvikle seg ved direkte spredning av infeksjon fra en paranasal bihule eller fra mellomøret via mastoideus til meningen
 - Alvorlige hodeskader med skallefraktur, cerebrospinal væske rhinoré, kan medføre meningitt, vanligvis forårsaket av *S pneumoniae*
 - Bakterier kan også direkte inokuleres i cerebrospinalvæsken via medfødte durale defekter, nevrokirurgiske prosedyrer, penetrerende sår og ekstensjon fra et suppurativt parameningealt fokus

Patofysiologi²

- Den intense inflammasjonen i subaraknoidalrommet og de påfølgende nevrologiske skadene skyldes ikke de patogene bakteriene direkte, men skyldes heller at mikroorganismene og deres produkter aktiverer vertens inflammatoriske systemer
- Både produkter fra "friske" bakterier og initialt fra bakteriolyse som følge av antibiotikabehandling, bidrar til økning av "irriterende" i CSF
- Disse potente inflammatoriske stoffene stimulerer makrofag-ekvivalente hjerneceller (astrocytter og mikroglia) og cerebralt kapillært endotel til å produsere cytokiner
- Cytokinene aktiverer adhesjonsfremmende reseptorer på cerebrale vaskulære endotelceller og leukocyter, og tiltrekker seg neutrofile
- Leukocytene vil i sin tur penetrere gjennom kapillærveggen og frigi proteolytiske produkter og toksiske oksygenradikaler
- Dette skader det vaskulære endotelet og endrer blod-hjerne barriærens permeabilitet, noe som kan føre til et vasogent og etter hvert cytotoxisk ødem
- Økende viskositet av CSF medfører interstitielt ødem
- Alle disse inflammatoriske hendelsene vil, hvis de ikke behandles raskt og effektivt, endre CSF-dynamikken (hjerneødem, intrakranial hypertensjon), hjernemetabolismen og den cerebrovaskulære autoreguleringen (reduisert cerebral blodstrøm)
- Disseminert intravaskulær koagulasjon
 - Skyldes sterk aktivering av koagulasjonssystemet og samtidig nedregulering av det

fibrinolytiske systemet forårsaket av høye konsentrasjoner av endotoksin i plasma^{3,21}

Encefalitt

- Virus er hyppigst, særlig Herpes simplex-virus

Disponerende faktorer

- Ulike forhold som svekker allmenntilstanden
- Mange mennesker samlet på ett sted (skoler, militærleire) og røking er risikofaktorer²²
- Nærkontakt med et indeksskasus medfører en mye høyere risiko for infeksjon enn i den generelle befolkningen^{23,24,25}
- Otitis media, sinusitt, skallefrakturer, dura rift og splenectomi disponerer for pneumokokk meningitt
- Lobær pneumoni, spesielt hos individer som er predisponert for pneumokokk infeksjoner på grunn av alkoholisme, diabetes eller sigdcelleanemi, disponerer også for pneumokokkmeningitt
- Generaliserte infeksjoner, som endokarditt, kan gi spredning til meningene
- Nevrokirurgiske inngrep og hodeskader kan også gi meningitt
 - Oftest S aureus, Staphylococcus epidermidis (særlig shuntopererte), gruppe A-streptokokker eller H influenzae
- Immunkompromitterte
 - Kan få infeksjoner med S pneumoniae, N meningitidis, H influenzae, gramnegative stavbakterier
- Mange vanlige virusinfeksjoner, slik som meslinger, varicella, parotitt og rubella, kan i sjeldne tilfeller føre til akutt encefalitt med det aktuelle viruset

ICPC

- N71 Meningitt/ encephalitt

ICD-10

- G00 Bakteriell meningitt, ikke klassifisert annet sted
 - G00.0 Hemofilusmeningitt
 - G00.1 Pneumokokkmeningitt
 - G00.2 Streptokokkmeningitt
 - G00.3 Stafylokokkmeningitt
 - G00.8 Annen spesifisert bakteriell meningitt
 - G00.9 Uspesifisert bakteriell meningitt
- G01 Meningitt ved bakteriesykdommer klassifisert annet sted
 - Borreliose (A69.2)
 - Gonokokkinfeksjon (A54.8)
 - Leptospirose (A27)
 - Listeriainfeksjon (A32.1)
 - Meningokokkinfeksjon (A39.0)
 - Miltbrann (A22.8)
 - Nevrosyfilis (A52.1)
 - Salmonellainfeksjon (A02.2)
 - Syfilis:
 - medfødt (A50.4)
 - sekundær (A51.4)
 - Tuberkulose (A17.0)
 - Tyfoidfeber (A01.0)
- G02 Meningitt ved andre infeksjons- og parasittsykdommer klassifisert annet sted
 - G02.0 Meningitt ved virussykdommer klassifisert annet sted
 - Adenovirus (A87.1)
 - Enterovirus (A87.0)

- Herpes zoster (B02.1)
 - Herpesvirus/herpes simplex (B00.3)
 - Kuma (B26.1)
 - Meslinger (B05.1)
 - Mononukleose (B27)
 - Rubella (B06.0)
 - Varicella (B01.0)
- G02.1 Meningitt ved soppsykdommer
 - Candidainfeksjon (B37.5)
 - Koksidioidomykose (B38.4)
 - Kryptokokkose (B45.1)
- G02.8 Meningitt ved andre spesifiserte infeksjons- og parasittsykdommer klassifisert annet sted
 - Afrikansk trypanosomiasis (B56)
 - Chagas' sykdom - kronisk (B57.4)
- G03 Meningitt som har andre og uspesifiserte årsaker
 - G03.0 Ikke-pyogen meningitt
 - G03.1 Kronisk meningitt
 - G03.2 Godartet tilbakevendende meningitt (Mollaret)
 - G03.8 Meningitt som har andre spesifiserte årsaker
 - G03.9 Uspesifisert meningitt
- G04 Encefalitt, myelitt og encefalomyelitt
 - G04.0 Akutt disseminert encefalitt
 - G04.1 Tropisk spastisk paraplegi
 - G04.2 Bakteriell meningoencefalitt og meningomyelitt, ikke klassifisert annet sted
 - G04.8 Annen spesifisert encefalitt, myelitt og encefalomyelitt
 - G04.9 Uspesifisert encefalitt, myelitt og encefalomyelitt
- G05 Encefalitt, myelitt og encefalomyelitt ved sykdommer klassifisert annet sted
 - G05.0 Encefalitt, myelitt og encefalomyelitt ved bakteriesykdommer klassifisert annet sted
 - Listeria (A32.1)
 - Medfødt syfilis (A50.4)
 - Meningococcus (A39.8)
 - Sensyfilis (A52.1)
 - G05.1 Encefalitt, myelitt og encefalomyelitt ved virussykdommer klassifisert annet sted
 - Adenovirus (A85.1)
 - Cytomegalovirus (B25.8)
 - Enterovirus (A85.0)
 - Herpes zoster (B02.0)
 - Herpesvirus/herpes simplex (B00.4)
 - Influenza (J10.8 / J11.8)
 - Kuma (B26.2)
 - Meslinger (B05.0)
 - Rubella (B06.0)
 - Varicella (B01.1)
 - G05.2 Encefalitt, myelitt og encefalomyelitt ved andre infeksjons- og parasittsykdommer klassifisert annet sted
 - Afrikansk trypanosomiasis (B56)
 - Chagas' sykdom - kronisk (B57.4)
 - Naegleriainfeksjon (B60.2)
 - Toksoplasmose (B58.2)
 - G05.8 Encefalitt, myelitt og encefalomyelitt ved andre sykdommer klassifisert annet sted
 - Encefalitt ved SLE (M32.1)

Diagnosen

Diagnostiske kriterier

- Feber, nakkestivhet, forandret mental tilstand, hodepine og forverring av hodepine ved støt/brå bevegelse
- Diagnosen baseres på kliniske funn, resultatet av spinalvæske (og blodkulturundersøkelse) og økte betennelsesmarkører som C-reaktivt protein (CRP), antall levkocytter og nøytrofile granulocytter i perifert blod
- Funn av hvite blodceller og ev. bakterier eller virus i spinalvæsken bekrefter diagnosen
- Ved nevroborreliose
 - Baseres diagnosen på anamnese (gradvis utvikling), kliniske symptomer, bl.a. facialisparese og høye antistofftitre i serum eller spinalvæsken (nevroborreliose) mot B. burgdorferi
 - Celleantallet og proteinmengden i spinalvæsken er relativt lave sammenliknet med andre bakterielle meningitter

Differensialdiagnoser

- Alle akutte infeksjonssykdommer
- Subaraknoidalblødning
- Intoksikasjoner
- Henoch-Schönleins purpura: purpura på legger
- Virussykdommer med eksanthen
- Lymfadenitt på halsen kan gi stivhet og stivhetsfølelse i nakken

Sykehistorie

Vanlige tegn på meningitt

- Høy feber, nakke- og ryggstivhet, omtåket sensorium er de viktigste symptomene²⁶
 - Sensitiviteten av feber, nakkestivhet og endret mental status er funnet å være 44% hos voksne⁹
- Vanlig er ledd- og muskelsmerter, medtatt allmenntilstand, hodepine, kvalme og brekninger, fotofobi, kramper
 - Typisk er at hodepinen forverres ved støt/dunk
- Ofte foreligger utfall av hjernenerver og infeksjon i andre organer (otitt, sinusitt, pneumoni)
- Ved meningokokksykdom vil 2/3 av tilfellene være preget av sepsis: høy feber, frostanfall, avtakende bevissthet, tegn til sjokkutvikling, hudblødninger (petekkier og ekkymoser)
- Ev. makulopapuløst utslett
- I Norge i 2007 totalt 30 tilfeller med meningokokk-infeksjon¹⁰
 - 40% klinisk bilde av sepsis
 - 37% klinisk meningitt
 - 17% blandet sepsis og meningitt

Barn

- Barn < 2 år kan ha lite karakteristiske symptomer og funn
- Ofte en prodromalfase med feber, døsighet, irritabilitet, kvalme og nedsatt appetitt²⁷
 - Tilleggssymptomer med leggsmerter, kalde ekstremiteter og unormal hudfarge gir økt mistanke om invasiv meningokokksykdom
- Etter hvert klinisk meningitt eller meningokokk-sepsis, eller begge sykdomsbilder samtidig
- Nakke- og ryggstivhet vanlig, men kan være lite utpreget
 - Pos. Kernigs tegn (smerte når hofte er i 90 gr og kne ekstenderes)
 - Pos. Brudzinskis's tegn (fleksjon av nakke fører til fleksjon av hofter og knær)
 - Hos spedbarn kan fontanellen være spent
- Ved invasiv sykdom etter hvert bevissthetsreduksjon, hypotoni, irritabilitet og brekninger, ev. hudblødninger
- Ev. også generelle symptomer som anoreksi, diaré, dehydrering, dårlig perifer sirkulasjon eller kramper

Viktige anamnestiske opplysninger

- Disponerende faktorer?
 - Forutgående luftveisinfeksjon?
 - Meningitt hos nærkontakter?
 - Kirurgiske inngrep eller hodetraumer?

Encefalitt

- Er initialt ofte mindre dramatisk og gir symptomer som moderat feber, hodepine, svimmelhet, letargi
 - I alvorligere tilfeller kan personlighetsforandringer, konfusjon og redusert bevissthetsnivå utvikle seg
- Noen ganger kramper, ev. fokalnevrologiske utfall som dysfasi, hemiparese og hjernenerveutfall
- Ofte samtidig tegn på meningeal irritasjon

Kliniske funn

- Funnene ved bakteriell meningitt kan være preget av meningeal irritasjon eller sjokkutvikling
- Typiske funn er høy feber, nakke- og ryggstivhet, bevissthetsreduksjon, nedsatt allmenntilstand, fotofobi, forverring av hodepine ved støt/brå bevegelser
- Andre funn kan være petekkier eller ekkymoser (28-77%²⁸) - særlig på lemmene, ev. makulopapuløst utslett, takykardi, lavt BT, nedsatt perifer sirkulasjon
 - Ekkymoser, diameter over 10 mm, finnes hovedsakelig hos pasienter med alvorlig DIC²⁹
- Hos spedbarn under 1,5 år kan fontanellen være spent (bedømmelsen forutsetter at barnet ikke skriker), ellers skal man hos små barn reagere på klart redusert allmenntilstand, nedsatt kontaktbarhet, hypotoni, påfallende irritabilitet

Systematisk undersøkelse

- Bevissthet og mentale funksjoner
- Huden
 - Tegn til petekkier? Ekkymoser? Ev. bare fargeforandring?
- Nakke- og ryggstivhet
 - Kernig's tegn, Brudzinskis's tegn
- Oftalmoskopi
 - Stasepapiller? Kontraindikasjon mot spinalpunksjon

Tilleggsundersøkelser i allmennpraksis

- Ikke indisert ved sikker eller mistenkt diagnose
- Dersom man må starte med antibiotika utenfor sykehus, bør man ta blodprøve til blodkultur før i.v. injeksjon
 - Blodkultur(er) sendes med pasienten til sykehus
 - Dersom manglende agarglass kan venøst blod aspireres i vanlig 5 ml sprøyte

Undersøkelser på sykehuset

- Blodkultur og blod til PCR bør tas straks ved mistanke om meningokokkinfeksjon^{30,31}
- Spinalpunksjon dersom tegn til meningitt uten tegn til sepsis eller annen kontraindikasjon
- CT-undersøkelse av hjernen bør utføres ved mistanke om kraniebrudd, ved komplikasjoner som abscessdanning, eller ved uventet sykdomsforløp

Spinalpunksjon

- Viktige unntak er septisk sjokk og/eller tegn på forhøyet intrakranielt trykk som bevisstløshet, anisokori eller hjernenervepareser¹
- Forsiktighet bør utvises ved mistanke om sterkt forhøyet intrakranielt trykk
 - Ved stigende blodtrykk, fallende puls, svært agiteret allmenntilstand med nedsatt bevissthet, pupilleforandringer, fokale nevrologiske symptomer bør ikke pasienten spinalpunkteres
 - Behandling startes da uten undersøkelse av spinalvæsken og før CT-undersøkelsen er gjennomført. Spinalpunksjon kan da ev. utføres 24 timer senere. De viktigste bakteriene påvises med PCR³²
 - Pasienter med akutt meningitt har sjelden (< 1%) stasepapiller selv ved betydelig forhøyet hjernetrykk
 - CT hode kan være aktuelt (ev. MR)^{33,34}. Dersom undersøkelsen ikke viser fare for herniering, kan man gjennomføre spinalpunksjon, men ingen av disse tiltakene må forsinke behandlingen³⁵
- Karakteristiske spinalvæskefunn ved akutt bakteriell meningitt^{6,36}
 - Forhøyet trykk (> 20 cm H₂O)
 - Blakket spinalvæske med over 500 x 10⁶ granulocytter/l
 - Protein betydelig forhøyet
 - Glukosekonsentrasjonen lav, under halvparten av blodsukkerkonsentrasjonen
 - Mikroskopi av grampreparat bør alltid utføres
 - Økt mengde polymorfe leukocytter
 - Ev. visualisering av bakterier, kan være vanskelig ved lavt antall bakterier
 - Ved rask progredierende sykdom og ved nøytropeni kan det tidlig i forløpet mangle eller være få celler i spinalvæsken
 - Dyrkning er mer følsom enn mikroskopi
 - Antigentester (kapselantigen, PCR-tester)
 - PCR-tester brukes i økende grad i diagnostikken, inklusive serogruppering og multilocus sekvenstyping³⁷
 - Kan være nyttige både primærdiagnostisk og hos pasienter som har fått adekvat antibiotikabehandling før spinalpunksjon, og hos pasienter der man av andre grunner ikke får oppvekst av mikrober ved dyrkning
 - Negative antigenester utelukker ikke infeksjon, men sensitivitet og spesifisitet angis å være høy^{38,39}

Blodkultur

- Bakterien påvises i > 50% av tilfellene i blodkultur hvis ikke det er gitt antibiotika på forhånd
- Det skal tas dyrkingsprøve fra nasofarynks og svelg på transportmedium

Når henvise

- Ved mistanke om meningitt eller encefalitt legges pasienten inn på sykehus umiddelbart
- Legen bør følge med pasienten til sykehuset

Terapi

Behandlingsmål

- Stoppe infeksjonen
- Stoppe utvikling av sjokk

Generelt om behandlingen

- Vellykket behandling avhenger av tidlig diagnose, intravenøs væskebehandling ved tegn til sjokk, tilstrekkelige doser antibakterielle midler og kortikosteroider⁴⁰ og adekvat behandling av komplikasjoner

- Antibiotika
 - Effektiv antibiotika stanser umiddelbart proliferasjonen av den patogene bakterien¹⁸. Alle meningokokkene i CFS er drept innen 3-4 timer etter intravenøs behandling med adekvat dose og konsentrasjonen av endotoksin i plasma faller med 50% innen 2 timer⁴¹
 - Valg av antibiotika avhenger av situasjonen - prehospital, hospital med ukjent mikrobe eller med kjent mikrobe^{42,43}
 - Når pasienten er i bedring, må dosene av antibiotika som ikke passerer meget godt over i spinalvæsken ved lite betente meninger, f.eks. penicilliner, kefalosporiner og aminoglykosider, være høye så lenge behandlingen pågår
- Ev. behandling før transport
 - Ved transport over 30 min eller i situasjoner der pasienten er sterkt medtatt, startes antibiotikabehandling i.v. før transport, i.m. behandling dersom vansker med i.v. terapi
 - Benzylpenicillin i.m. mest brukte terapivalg³¹
 - Om mulig bør blodkultur tas før antibakterielle midler gis, og prøven sendes med pasienten
 - Legen bør følge alvorlig syke pasienter til sykehuset
- Intravenøs væsketerapi anbefales ved hypotensjon
 - NaCl 0,9%: 20 ml/kg/time
- Oksygen dersom tegn på hypoksi

Behandlingsvarighet av antibiotika⁴⁴

- Avhenger av meningittens klinisk forløp og ev. spinalvæskeforandringer
- Ukomplisert bakteriell meningitt av ukjent årsak, penicillin + kloramfenikol - som regel 14 dagers behandlingstid
- Meningokokkmeningitt uten komplikasjoner, penicillin - vanligvis er 5-6 dagers behandling tilstrekkelig
- H influenzae, ampicillin - behandlingen bør vare i 7-10 dager
- Pneumokokker, penicillin - behandlingstid 10-14 dager
- Gramnegative intestinale stavbakterier, cefotaksim eller ceftriaxon - behandlingstid 14-21 dager
- Listeria, ampicillin + ev. gentamicin - behandlingstid 14-21 dager
- Gruppe B streptokokker - behandlingstid 7-14 dager
- Nyfødte og pasienter med tilgrunnliggende tilstander må ofte ha behandling lenger

Kortikosteroider

- Kortikosteroider reduserer den inflammatoriske reaksjonen i subarahnoidalrommet og bedrer dermed utfallet av behandlingen ved akutt bakteriell meningitt. Resultatene nedenfor er basert på en metaanalyse (1a)⁴⁰
 - Samlet sett reduserer kortikosteroider mortaliteten, forekomsten av alvorlige hørselstap og nevrologiske sekveler
 - Hos voksne med primær bakteriell meningitt bør steroiddosen gis sammen med den første antibiotikadosen
 - Hos barn er det vitenskapelig støtte for å gi kortikosteroider til barn i høyinntektsland

Prehospital behandling

- Ved mistenkt meningokokkinfeksjon, sterkt medtatt pasient, truende sirkulasjonssvikt og transporttid > 30 minutter³²
 - Alvorlig tilstand er karakterisert ved betydelig redusert allmenntilstand, større hudblødninger (> 0,5 cm) og redusert sirkulasjon med kalde, blålige ekstremiteter, takykardi, langsom kapillær fylling (> 3 sekunder) og manglende nakke- og ryggstivhet
 - Ved alvorlig hypotensjon og lang transportavstand bør ambulanshelikopter med anestesilege tilkalles slik at adekvat væskebehandling kan starte umiddelbart.

Konferer med AMK-sentralen og lokalsykehuset

- Benzylpenicillin, startbehandling⁴⁵
 - Penicillin inj.[®] langsomt (30 min.) i.v. eller i.m. (m. quadriceps) - eller intraossøst
 - < 2 år 0,3 g i.m.
 - 2–7 år 0,6 g i.m.
 - > 7 år og voksne 1,2 g i.v. eller i.m.
 - Til barn settes sprøyten lateralt på låret. Til ungdommer og voksne settes sprøyten i.v. ev. i.m. lateralt på låret
 - Effekt
 - Penicillinbehandling reduserer umiddelbart nivået av endotoksin i blodet og avbryter den raskt eskalerende betennelsesreaksjonen i karsystemet som fører til irreversibelt septisk sjokk
 - Dog er det studier som trekker i tvil nytten av prehospital penicillinbehandling^{46,47}
- Alternativt antibiotikum³
 - Ceftriaxon (Ceftriaxon[®], Rocephalin[®]), (ev. cefotaxim)
 - Voksne og barn over 12 år: 1-2 g i.v.
 - Spedbarn og barn (15 dager-12 år): 20-80 mg/kg. Barn over 50 kg gis samme dose som til voksne
 - Tidligere ble kloramfenikol anbefalt som alternativ til benzylpenicillin¹
 - Chloramfenikol succinat[®] i.v. 25 mg/kg legemsvekt
 - 1 ampulle 1 g blandes i 9,2 ml fysiologisk saltvann (10% løsning)
 - Får en ikke intravenøs tilgang, settes dosen subkutant på låret
- Prehospital væsketilførsel i.v.
 - Gevinsten ved væskebehandling må avveies nøye mot ulempen ved å forsinke transporten
 - Voksne
 - F.eks. NaCl 9 mg/l eller glukose 50 mg/ml
 - Barn
 - F.eks. NaCl 9 mg/l eller glukose 50 mg/ml - 20 ml/kg kroppsvekt initialt
 - Ev. plasmaekspander?

Sykehusbehandling

1. Kortikosteroider, om mulig start før antibakteriell behandling⁴⁰
 - Voksne: 10 mg hver 6. time
 - Barn: 0,4-0,6 mg/dag fordelt på 4 doser
2. Behandle med bredspektret, baktericid virkende antibiotikaregime gitt intravenøst

I sykehus ved ukjent bakterie

- Premature og barn yngre enn 1-2 måneder
 - Gruppe B-streptokokker er den vanligste årsaken⁴⁸
 - Barna må få reduserte antibiotikadoser fordi de har ufullstendig utviklet nyre- og leverfunksjon
 - Delvis av samme grunn må de ikke få ceftriaxon
 - Anbefalinger fra Statens helsetilsyn (2001)^{1,44}
 - Gis kombinasjonen ampicillin og et aminoglykosid (gentamicin) i initial metningsdose 3 mg/kg, eller kombinasjonen av ampicillin og cefotaksim
 - Ampicillin (eks. Doktacillin[®]) 25-50 mg/kg i.v. x 4 og gentamicin (eks. Garamycin[®]) 1,5-2,5 mg/kg i.v. x 3 (metningsdose først)
 - Alternativt ampicillin 25-50 mg/kg i.v. x 4 og cefotaksim (Claforan[®]) 25-40 mg/kg i.v. x 4
 - Anbefalinger fra infeksjonsmedisinske barneleger (2004)⁴⁸
 - Alternativ 1: Benzylpenicillin + kloramfenikol
 - Benzylpenicillin 75 mg/kg x 4 i.v., kloramfenikol 25 mg/kg x 4 i.v.
 - Alternativ 2: Cefotaksim
 - Cefotaksim 50 mg/kg x 4 i.v.

- Barn eldre enn 1-2 måneder og voksne
 - Meningokokker og pneumokokker er de vanligste årsakene⁴⁸
 - Anbefalinger fra Statens helsetilsyn (2001)⁴⁴
 - Gis kombinasjonen benzylpenicillin og enten cefotaksim eller ceftriaxon
 - Benzylpenicillin (Penicillin®) 24-48 mg/kg i.v. x 6 og cefotaksim (Claforan®) 40-60 mg/kg i.v. x 4 eller ceftriaxon (Rocephalin®) 75-100 mg/kg i.v. x 1 (døgndosen bør ikke overstige 4 g)
 - Kombinasjonen av benzylpenicillin og kloramfenikol (1 g x 4 i.v.) kan også anvendes, men den gir langsommere sterilisering av spinalvæsken, noe som er forbundet med økt sykkelighet og økt forekomst av nevrologiske komplikasjoner
 - Kloramfenikol seponeres når penicillinfølsom bakterie er påvist
 - Hvis benzylpenicillin ikke kan anvendes, f.eks. pga. penicillinallergi, gis cefotaksim eller ceftriaxon alene
 - NB: 3-7% av penicillinstraksallergikere har samtidig cefalosporinallergi
 - Når pasienten er mer enn tre måneder gammel, kan meropenem gis
 - Meropenem (Meronem®) 20-40 mg/kg x 3
 - Anbefalinger fra infeksjonsmedisinske barneleger (2004)⁴⁸
 - Alternativ 1: Benzylpenicillin + kloramfenikol
 - Benzylpenicillin 75 mg/kg x 4 i.v., kloramfenikol 25 mg/kg x 4 i.v. (maksimal dose 0,5 g x 4)
 - Alternativ 2: Cefotaksim
 - Cefotaksim 50 mg/kg x 4 i.v. (maksimal dose 2 g x 4)
- Når sikker bakteriologisk diagnostikk foreligger, anbefales skifte av antibiotika etter bakteriens følsomhet
 - Ved pneumokokker bør det skiftes til penicillin dersom følsomheten tilsier dette
 - Ved nedsatt penicillinfølsomhet bør det omvendt skiftes til cefotaksim

Hospitalisert og kjent mikrobe¹

- *Neisseria meningitidis* eller *Streptococcus pneumoniae*
 - Primærbehandling - benzylpenicillin (Penicillin®) 24-48 mg/kg i.v. x 6
 - Alternativ behandling - cefotaksim (Claforan®) 40-60 mg/kg i.v. x 4 eller ceftriaxon (Rocephalin®) 75-100 mg/kg i.v. x 1 (døgndosen bør ikke overstige 4 g) eller meropenem 20-40 mg/kg i.v. x 3
 - Ved uttalt penicillinallergi eller ved (importert) meningitt med høyresistente pneumokokker (MIC-verdi større eller lik 2 µg/ml), anbefales kombinasjonen vankomycin og rifampicin
 - Vanlig behandlingstid er 7 dager⁴⁹, herav 3-4 dager intravenøst⁵⁰
 - Ved tilfeller med multiresistente pneumokokkstammer kan intratekal vankomycinbehandling bli aktuelt
- *Haemophilus influenzae* - betalaktamasenegativ
 - Primærbehandling - ampicillin (eks. Doktacillin®) 50-100 mg/kg i.v. x 4
 - Alternativ behandling - cefotaksim (Claforan®) 40-60 mg/kg i.v. x 4 eller ceftriaxon (Rocephalin®) 75-100 mg/kg i.v. x 1 (døgndosen bør ikke overstige 4 g) eller Kloramfenikol 25 mg/kg i.v. x 4 (døgndosen bør ikke overstige 4 g, totaldosen ikke overstige 25 g)
- *Haemophilus influenzae* - betalaktamasepositiv
 - Primærbehandling - cefotaksim (Claforan®) 40-60 mg/kg i.v. x 4 eller ceftriaxon (Rocephalin®) 75-100 mg/kg i.v. x 1 (døgndosen bør ikke overstige 4 g)
 - Alternativ behandling - Kloramfenikol 25 mg/kg i.v. x 4 (døgndosen bør ikke overstige 4 g, totaldosen ikke overstige 25 g)
- *Streptococcus agalactiae*
 - Primærbehandling - benzylpenicillin (Penicillin®) 24-48 mg/kg i.v. x 6
 - Alternativ behandling - cefotaksim (Claforan®) 40-60 mg/kg i.v. x 4 eller ceftriaxon (Rocephalin®) 75-100 mg/kg i.v. x 1 (døgndosen bør ikke overstige 4 g)
- *Listeria monocytogenes*
 - Primærbehandling - benzylpenicillin (Penicillin®) 24-48 mg/kg i.v. x 6 eller ampicillin (eks. Doktacillin®) 50-100 mg/kg i.v. x 4

- *Escherichia coli*
 - Primærbehandling - cefotaksim (Claforan®) 40-60 mg/kg i.v. x 4 eller ceftriaxon (Rocephalin®) 75-100 mg/kg i.v. x 1 (døgndosen bør ikke overstige 4 g)
 - Alternativ behandling - Kloramfenikol 25 mg/kg i.v. x 4 (døgndosen bør ikke overstige 4 g, totaldosen ikke overstige 25 g)
- *Staphylococcus aureus*
 - Primærbehandling - benzylpenicillin (Penicillin®) 24-48 mg/kg i.v. x 6 og dikloksacillin (Diclofil®) eller kloksacillin (Ekvacillin®) 100 mg/kg i.v. x 4

Intratekal behandling⁴

- Er sjelden indisert
- Kan være aktuelt hos nevrokirurgiske pasienter og ved betydelig nedsatt infeksjonsforsvar for å oppnå høye nok konsentrasjoner av antibakterielle midler i spinalvæsken
- Dosene bør ikke være for høye og bare en injeksjon, ev. to, gis per døgn for å unngå toksiske bivirkninger og meningeal irritasjon
- Volumet av antibiotikaoppløsningen som injiseres, må tilsvare volumet av spinalvæske som tappes ut
- Intratekal behandling anbefales ikke til spedbarn og unntaksvis til øvrige pasienter

Shuntmeningitt og meningitt ved ekstern drenasje⁴⁴

- Etiologisk agens
 - Hvite stafylokokker er vanligste agens, andre bakterier forekommer sjelden
 - Shunten må oftest skiftes for å eliminere infeksjonen
- Empirisk behandling
 - Avvent om mulig påvisning av etiologisk agens
 - Ev. behandling som ved meningitt av ukjent årsak
- Empirisk behandling ved akutt, septisk forløp
 - Vankomycin 1 g x 2-3 i.v. + cefotaksim 3 g x 4 i.v. (mistanke om infeksjon med gramnegative, intestinale stavbakterier)

Herpes simplex encefalitt

- Etiologisk agens
 - Herpesvirus 1 og 2
- Diagnostiske undersøkelser⁴⁴
 - Spinalvæske
 - Celler, protein, sukker, herpes-PCR, herpes antistoff-ratio i spinalvæske og serum, spinalvæske til virusdyrkning
 - MR, EEG, CT
 - Funn av typiske forandringer i temporal/ frontallappen ved CT med kontrast ofte først etter noen dagers sykdom
- Empirisk behandling
 - Aciklovir 20 mg/kg x 3 i.v.⁴⁸. Dette er en høy dose, og det manes til forsiktighet siden aciklovir er nefrotoksisk. Vurder ev. 10 mg/kg x 3
 - Behandlingstid er 14-21 dager
 - Monitorer nøytrofile granulocytter regelmessig gjennom behandlingen
- Viral encefalitt, ukjent årsak
 - Aciklovir, 20 mg/kg x 3 i.v., behandlingstid 3 uker⁴⁸
- Ikke herpesvirus
 - Dersom herpesvirus ikke påvises og behandlingseffekt mangler, overvei seponering av aciklovir
 - Aciklovir har ikke effekt på enterovirus, adenovirus eller de fleste andre virale agens som kan være årsak til encefalitt

Hjerneabscess⁴⁴

- Etiologisk agens
 - Oftest *S. milleri*
 - Polymikrobiell etiologi, stafylokokker og anaerobe bakterier forekommer
 - Funn av gramnegative, intestinale stavbakterier er sjeldne
- Diagnostiske undersøkelser
 - CT, abscesspunktat til mikroskopi og dyrkning
 - Indikasjon for kirurgi bør vurderes
- Empirisk behandling
 - Benzylpenicillin 5 mill IE (3 g) x 4-6 i.v. + kloramfenikol 1 g x 4 i.v.
 - Ev. tillegg av metronidazol 500 mg x 3 eller 1,5 g x 1 i.v. dag 1, deretter 1 g x 1 ved funn av anaerob bakterie eller manglende klinisk respons
- Ved pencillinallergi eller mistanke om infeksjon med gramnegative intestinale stavbakterier (f.eks. posttraumatisk abscess)
 - Cefotaksim 3 g x 4 i.v. eller ceftriaxon 2 g x 1 (ev. x 2) i.v. + metronidazol 500 mg x 3 eller 1,5 g x 1 i.v. dag 1, deretter 1 g x 1
 - NB: 3-7% av penicillinstraksallergikere har samtidig cefalosporinallergi
- Revider behandlingsopplegg når etiologi er kjent

Annen behandling

Andre tiltak på sykehuset¹

- Pasienten behandles så skånsomt som mulig
- Skjermes for lyd- og lysstimulering
- Sjokk og elektrolyttforstyrrelser
 - Må korrigeres snarest mulig - se detaljer nedenfor
- Hypotensjon
 - Nedsetter hjernens blodgjennomstrømning og må heves raskt med væskeinfusjon, ev. i kombinasjon med vasopressorer
 - Pasienten må ikke tilføres for meget væske
 - Så lenge blodtrykk og diurese er tilfredsstillende, bør voksne neppe få tilført mer enn 2 l væske i.v. i døgnet
 - Barn skal bare ha 60% av vedlikeholdsbehovet av væske, og man tilstreber en timediurese på 1 ml/kg
- Kramper?
 - Opptrer kramper, gis diazepam
 - Særlig hos små barn inntreffer ikke sjelden respirasjonsstans eller aspirasjon i forbindelse med krampene
- Antikoagulasjonsbehandling?
 - Blir ofte brukt ved invasiv meningokokksykdom og DIC, men det finnes ikke dokumentasjon på at det bedrer utfallet⁴⁹

Hjerneødem

- Største faren ved akutt bakteriell meningitt og kan føre til død som følge av herniering eller til permanente skader pga. iskemi
- Kliniske tegn på økt intrakranielt trykk (bevisstløshet, anisokori, hjernenervepareser)
 - Legg pasienten i 30 grader oppreist stilling i sengen
 - Hyperventilasjon til $P_a\text{CO}_2$ tilsv. 4 kPa gir trykkreduksjon
 - Ulempen med behandlingen er at den cerebrale blodgjennomstrømningen kan reduseres så mye at pasienten utvikler iskemi
- Motvirkes av mannitol (150 mg/ml)
 - i dose 1-2 g/kg gitt over 30 minutter
 - deretter 0,2-0,4 g/kg hver 4.-8. time
- Ved denne behandlingen bør verdiene for serum-elektrolytter, syre-base-status og kreatinin kontrolleres
- I tillegg bør det overveies å gi deksametason i dosen 0,15 mg/kg hver 6. time i minst 48 timer til utvalgte pasienter (må gis før eller direkte i tilslutning til administrasjon av antibiotika)
-

Tegn på sjokk?

- Gi 100% oksygen
- Sjokkleie, hevede underekstremiteter, ev. også hevet overkropp
- Legg straks inn 2 venekanyler
- Intravenøs væsketerapi?
 - Nei, dersom pasienten er nakkestiv og har normalt blodtrykk
 - Ja, ved manifest hypotensjon, systolisk blodtrykk under 100 mm Hg hos pasienter over 12 år eller systolisk blodtrykk under 70 mm Hg hos pasienter under 12 år, og ved lang vei til sykehus
 - Bruk ev. volumekspanderende infusjonsvæsker
- Det primære målet er å øke det sirkulerende blodvolumet ved aggressiv væskebehandling³
- Spedbarn og barn
 - Bør initialt få 20 ml/kg. Både kolloider og krystalloider (NaCl 0,9%) brukes
 - Mengden væske som infunderes synes å være viktigere enn typen væske⁵¹
 - Ytterligere væske gis avhengig av effekten på sirkulasjonen og infusjonshastigheten senkes gradvis
- Voksne
 - Gis saltvann eller kolloider
 - Start med 1 liter infundert i.v. over 15-20 min etterfulgt av flere liter med redusert hastighet
 - Saltvann er like effektivt som albumin i behandlingen av septisk sjokk hos voksne
 - Det samlede væskebehovet per 24 h avgjøres av responsen på behandlingen - dvs. vevsperfusjon, blodtrykk, urinvolum og ev. tegn på vaskulær overbelastning
 - Volumbehandlingen er ofte kombinert med vasopressorbehandling med dopamin, noradrenalin, adrenalin eller dobutamin^{51,52}
- De fleste pasienter med fulminant meningokokksepsis behøver dialyse. Hemofiltrasjon har blitt brukt til å redusere de store ødemmengdene som akkumuleres³

Forebyggende behandling

I nærmiljøet

- Bakgrunn
 - Kjemoprophylakse for å eliminere meningokokker fra bærere og slik beskytte andre utsatte individer anbefales for nærkontakter til pasienter³
 - Forekomst av meningokokksykdom hos kontakter i husholdningen er 100-ganger høyere enn i normalbefolkningen⁵³
 - Kjemoprophylakse kan være nyttig i kontrollen av lokaliserte utbrudd f.eks. på internatskoler og i militærkaserner, men anbefales ikke i kontrollen av epidemier på grunn av kostnader og resistensutvikling
- Antibiotika bør gis til
 - Alle husstandsmedlemmer under 15 år
 - Barn i dagmammass husstand og andre barn hos samme dagmamma
 - Nære kontakter som kjæreste og personer som har delt drikkeglass o.l.
 - De som får profylakse, bør holdes hjemme fra barnehage og skole så lenge de får antibiotika
- Fenoksymetylpenicillin i følgende doser i 7 dager ⁵⁴, eks.:
 - Alder 7-15 år: Apocillin® tbl. 660 mg: 2 tbl. (1,3 g) x 3 i 7 dager
 - Alder 2-7 år: Apocillin tbl. 660 mg: 1 tbl. x 3 i 7 dager
 - Alder < 2 år: Apocillin tbl. 330 mg/mikst. 50 mg/ml: 330 mg x 3 i 7 dager
- Dokumentasjon av effekt
 - Finnes ikke høykvalitetsstudier, men retrospektive studier tyder på risikoen for meningokokksykdom reduseres med ca. 90% hvis de tar effektive antibiotika (Ia)⁵⁵
- Nedsatt fysisk aktivitet i barnehagen eller for medelever på skolen
- Barnehage/dagmamma
 - Et barn som har hatt meningokokk-meningitt kan vende tilbake til barnehagen når sykdommen er over

- Søsken av et barn med meningokokksykdom som er nærkontakt og får penicillinbehandling og/eller meningokokkvaksine, bør regnes som mulig smittet med meningokokkbakterie og bør for sin egen skyld være hjemme til observasjon noen dager fra barnehagen etter igangsatt penicillinbehandling

Vaksinasjon

- Generelt om meningokokkvaksiner
 - Nye konjugatvaksiner representerer et fremskritt sammenlignet med tidligere vaksiner
 - De nye vaksinene er trygge, immunogene også blant småbarn, induserer immunologisk hukommelse og reduserer forekomsten av bærere av meningokokker^{56,57}
- Mot meningokokker type A og C til personer over to måneder
 - Primærkontakter vaksineres så snart som mulig
 - Beskyttelse oppnås etter 7-10 dager
 - Immuniteten avtar raskt etter 2-3 år
 - Vaksinene har liten eller ingen effekt hos barn under 2 år/ de minste barna (MSIS-rapport nr. 46, 2004)
 - Forekomsten er stabil og lav i Norge, slik at det ikke synes nødvendig å ta meningokokkvaksine inn i vårt vaksinasjonsprogram¹⁰
- Mot meningokokk type C
 - Gir også høy grad av beskyttelse helt ned til 2 mnd alder⁵⁶
 - 90% effektiv etter 3 år blant ungdommer i alderen 11-18 år
 - Konjugatvaksine. Gir langvarig beskyttelse
- Mot meningokokker type B
 - Utviklingen av denne vaksinen har vist seg å være en utfordring⁵⁸
 - Gir noe mindre beskyttelse (57%)⁵⁹
 - Vaksinasjon av nærkontakter gir liten beskyttelse fordi de fleste sekundærtilfellene opptrer før vaksinasjon induserer immunitet
- Mot H influenzae
 - Etter innføringen av vaksine i vaksinasjonsprogrammet har insidensen avtatt nærmest til null
- Mot pneumokokker
 - Polyvalent pneumokokkvaksine (PCV-7 vaksine, Prevenar®) ble innført i barnevaksinasjonsprogrammet i Norge i 2006
 - Resultater etter 2 år viser en nedgang på over 70% av alvorlig pneumokokkinfeksjon for de serotypene vaksinen virker mot⁶⁰
 - I USA er forekomsten hos barn under 2 år redusert med over 80% etter innføring av vaksinen i 2000
- Meningokokk A+C vaksine og meningokokk C-konjugatvaksine dekkes etter reglene om forebygging av allmennfarlig smittsom sykdom for
 - Personer under 25 år uten miltfunksjon
 - Til nærkontakter av personer med meningokokk A- eller C-sykdom
 - Vaksinene rekvireres og utleveres fra Nasjonalt folkehelseinstitutt

Vaksinasjon ved reiser

- Meningokokk vaksine er ikke påbudt ved reise til noen land
- Saudi-Arabia har etter 1987 krevd vaksine ved reiser til Mekka i pilegrimssesongen (Hajj), og dette er også fornyet i år 2001 ⁶¹
 - Flere tilfeller av sykdom med gruppe W 135 meningokokk siste året, tetravalent ACWY-vaksine anbefales derfor til denne gruppen
 - Myndighetene krever attest for vaksine før visum godkjennes
- Anbefales også av noen ved reiser til ⁶²
 - Mekka/Saudi-Arabia utenom pilegrimsreise
 - Nepal
 - Afrikanske land sør for Sahara, spesielt I den tørre årstiden fra desember til juni

- Ved jorden-rundt reiser/ryggsekksturisme
 - Sterkere indikasjon ved lengre opphold
- Vaksinen (A+C) er billig og har lite bivirkninger
 - Meningovax A+C® / Mencevax AC®
 - Voksne og barn over 2 mnd: 1 dose 0,5 ml s.c.
 - ACWY-vaksine dersom mulig for pilegrimsreisende⁶¹
- Norske studenter og skoleelever som skal studere utenlands
 - Bør sjekke om de trenger en meningokokkvaksine før de reiser
 - I land som i Storbritannia, Irland, Nederland, Belgia, Spania, Island, Hellas, Canada, Australia og Ny-Zealand er meningokokk C-konjugatvaksine tatt inn i landets barnevaksinasjonsprogram (eller er sterkt anbefalt)
 - Storbritannia og USA anbefaler at alle studenter er vaksinert med meningokokk C-konjugatvaksine
 - Se MSIS-rapport nr. 33/04

Observasjon

- Formål
 - Å gjenkjenne patofysiologiske prosesser som hjerneødem (ved meningitt) og hypovolemi, kapillærlekkasje, myokardial dysfunksjon og multiorgan svikt (ved septisk sjokk)
- Organisering
 - Pasienten må i akuttfasen monitoreres på en intensivenhet
 - Pasienten bør ha fastvakt til bedring inntreffer
- Teknisk overvåkning
 - Bør overvåkes med pulsoksymetri, blodtrykks-, puls- og temperaturmålinger og ev. registrering av timediurese
- Nevrologi
 - Følg ev. endringer i bevissthetsnivå. Forverring av tilstanden tilsier ny cerebral CT (eller MR)⁵
 - Utvikles nye nevrologiske tegn, tegn på kramper? Antiepileptisk behandling kan bli påkrevet (diazepam). Kramper i forbindelse med meningitt ses særlig hos små barn. Langvarige kramper øker hjernens oksygenbehov, tendens til hjerneødem og iskemi med fare for permanente skader. Vurder ev. akutt hydrocefalus⁵
 - En vanlig årsak til forverring av tilstanden og akutt død er utvikling av meningoencefalitt, noe som fører til økt permeabilitet i blod-hjerne-barriæren, cerebralt ødem og økt intrakranielt trykk⁶³
 - Hjerneødemet kan motvirkes med mannitol (1–2 g/kg kroppsvekt i.v. i løpet av 30 minutter)
 - Ved denne behandlingen bør elektrolytter, syre-base-status og kreatinin kontrolleres
 - Kontrollert ventilasjon i respirator vil midlertidig, dvs. i noen timer, kunne redusere et raskt økende hjerneødem
 - Behandle alvorlig agitasjon effektivt
- Luftveier
 - Hold luftveiene åpne og monitorer adekvat ventilasjon
- Sirkulasjon
 - Følg puls, blodtrykk, timediurese, perifer sirkulasjon, pupillestørrelse - det er risiko for septisk sjokk^{6,64}
 - Vurder observasjon med sentral venekateter for å måle minuttvolum, kardiale indekser, systemisk vaskulær motstand og pulmonalt veggtrykk for å bedømme intravaskulært volum og hjertefunksjon
- Binyresvikt?
 - Ved septisk sjokk må behandles med lave doser med kortikosteroider⁶⁵
- Væskebalanse
 - Vurder fortløpende væsketap og sørg for væskeerstatning
 - Vurder febernedsettende tiltak for å begrense væsketapet
 - Målet er å oppnå en normovolemisk tilstand⁵
- Elektrolytter

- Pasienter med bakteriell meningitt er i risiko for akutt hyponatremi, selv om de fleste tilfeller er milde⁶⁶

Forløp, komplikasjoner og prognose

Forløp

- Ofte akutt innsykning og rask progresjon i tilstanden
- Hos over halvparten av dem med bakteriell meningitt dominerer symptomer på sepsis over symptomene på meningitt
- Uten adekvat terapi kan en alvorlig bakteriell meningitt medføre at pasienten dør i løpet av mindre enn 24 timer
- Typisk starter en bakteriell meningitt med en øvre luftveisinfeksjon, pasienten blir dramatisk mye verre, utvikler meningisme eller sepsis, hudblødninger oppstår hos over halvparten, pasienten mister etter hvert bevisstheten og utvikler sjokk

Komplikasjoner

- Hypotensjon
- Kramper
- Hjerneødem
- Septisk sjokk
- Forbrukskoagulopati (DIC)⁶⁷
- Blødning i binyrene
 - Kortikotropin konsentrasjonen er høyere, kortisolkonsentrasjonen lavere og kortikotropin-til-kortisol-ratio høyere hos pasienter med fatalt meningokokksjokk enn blant dem som overlever
 - Voksne med septisk sjokk og tegn på inadekvat binyrefunksjon gis lave doser med steroider⁶⁸ - ev. også hos barn³
- Vaskulitt
- Myokarditt
- Sjøkkklunge
- Multiorgansvikt
- Spesielt hyppig komplikasjoner ved infeksjon i første leveår⁶⁹
 - 20-30% får sekvele⁷⁰. Ved fem års alder hyppigst problemer knyttet til hørsel, syn, språk og epilepsi

I etterforløpet

- De viktigste senkomplikasjonene er hydrocephalus, øyemuskelpareser, synssvekkelse, nevrogen døvhhet, nedsatt konsentrasjonsevne og søvnvansker
- Sjeldne komplikasjoner er subdural effusjon, epilepsi, diffus kortikal skade og cerebral parese
- Omtrent halvparten av premature og barn som overlever det akutte stadium, får nevrologiske utfallssymptomer
 - Defektene kan være lite uttalte og kan lett oversees

Prognose

- Før antibiotika var tilgjengelig, var dødeligheten av meningokokksykdom 70-90%⁷¹

Bakteriell meningitt

- Som regel er prognosen god når behandling blir iverksatt i tide
- Dødelighet
 - Ved meningokokkmeningitt uten fulminant sepsis 2-5%

- Ved hemofilusmeningitt 3-5%
 - Ved pneumokokkmeningitt 20%
 - Ved meningitt av ukjent årsak 10-15%
- Nevrologiske sekveler oppstår hos 15% av barna⁴
 - Epilepsi kan ses som senkomplikasjon til meningitt
 - Mental retardasjon, spesielt ved fullminant infeksjon og som følge av for sent igangsatt eller ineffektiv behandling
 - Hjernenerveutfall, spesielt etter pneumokokk infeksjon. Opptrer sent i forløpet og kan gå tilbake av seg selv
 - Nedsatt hørsel og luktesans, førstnevnte kan ses som følge av meningokokk infeksjon
 - Hydrocephalus som følge av hinder for CSF flyt eller blokkade i basale cisterner
- Pneumokokk-meningitt
 - Har spesielt høy forekomst av komplikasjoner som rammer ca. 50%⁷²

Viral ("serøs") meningitt

- Som regel god prognose
- Herpes simplex-virus type 2 infeksjoner kan gi akutte nevrologiske komplikasjoner og i noen tilfeller residiverende serøs meningitt (Mollarets meningitt)

Encefalitt

- Pasienter med lette encefalitter blir som regel helt friske
- Alvorlige encefalitter kan ha fatalt utløp eller gi alvorlige sekveler som epilepsi, nevrologiske utfall eller personlighetsendringer

Oppfølging

Plan

Av nærmiljøet

- Se forebyggende behandling

I etterforløpet

- Pasienter, særlig barn bør kontrolleres flere ganger i de første 1–2 år etter en bakteriell meningitt
- De viktigste senkomplikasjonene er hydrocephalus, øyemuskelpareser, synssvekkelse, nevrogen døvhets, nedsatt konsentrasjonsevne og søvnvansker
- Sjeldne komplikasjoner er subdural effusjon, epilepsi, diffus kortikal skade og cerebral parese
- Omtrent halvparten av premature og barn som overlever det akutte stadium, får nevrologiske utfallssymptomer
 - Defektene kan være lite uttalte og kan lett oversees

Hva bør man kontrollere

- Man spør systematisk etter de vanligst forekommende følgetilstander som søvnvansker, hodepine, konsentrasjonsvansker, nevrasteni og setter inn tiltak der noe kan gjøres
- Kontroll av nevrologisk status
 - Utvikling av hydrocefalus er i dag svært sjelden. Man må vurdere dette ved kontroll, særlig hos barn (hodeomkretsmåling, tegn til trykksymptomer)
- Hørselen skal testes med audiometri
- EEG bør kontrolleres
 - Hvis det tas før utskrivning fra sykehuset, har de fleste pasienter med meningitt et lett

avvikende EEG. Det bør kontrolleres noen måneder senere. De fleste vil da ha et normalt EEG

Pasientinformasjon

Hva finnes av skriftlig pasientinformasjon

- [Smittsom hjernehinnebetennelse forårsaket av meningokokker](#)
- [Hjernehinnebetennelse og hjernebetennelse](#)
- [Informasjon til russ om smittsom hjernehinnebetennelse](#)
- [Informasjon til foreldre ved utbrudd av meningitt](#)
- [Råd til kontakter ved smittsom hjernehinnebetennelse](#)
- [Folkehelsa: Informasjon om smittsom hjernehinnebetennelse](#)
- [Informasjon om trykksår](#)
- [Informasjon om forebygging av trykksår](#)

Svenska patientinformationer

- [Hjärnhinneinflammation](#) ➡

Diagnostikk

- [Lumbalpunksjon](#)

Illustrasjoner

Dokumentasjon

Terapi

- Kortikosteroider
 - Samlet sett reduserer kortikosteroider mortaliteten, forekomsten av alvorlige hørselstap og nevrologiske sekveler (Ia)⁴⁰

Forebyggende behandling

- Profylakse til nærmiljøet til et indeksskasus ⁷³
 - Det finnes ikke randomiserte kontrollerte studier
 - Observasjonelle data tyder på at antibiotika reduserer risikoen for sykdom
 - Det finnes ikke gode data på hvem som bør få behandling
 - Retrospektive studier tyder på at risikoen for meningokokksykdom reduseres med ca. 90% hvis nærkontaktene tar effektive antibiotika (Ia)⁵⁵
- Effekt på "bærere" av meningokokker
 - Randomiserte kontrollerte forsøk har vist at antibiotika reduserer bærerfrekvensen ⁷³
 - Det er ikke funnet bevis for at dette reduserer risikoen for meningokokk-sykdom

Prognose

- Barn som hadde hatt meningitt i løpet av første leveår, hadde 10 x økt risiko sammenlignet med barn uten meningitt for å ha moderat til alvorlig funksjonshemming i 5-års alderen⁶⁹

Copyright © 1999 - 2009 Norsk Helseinformatikk AS



Meningitt			Indremedisin Gjøvik	
			GvK05/17.08-03	
Utgave: 1.00	Utarbeidet av: Øystein Undseth/Even Reinertsen	Godkjent av Seksjonsoverlege Even Reinertsen	Gjelder fra: 23.05.2006	Side 1 av 2

Meningitt skyldes vanligvis bakterier eller virus. **Akutt bakteriell meningitt** er en livstruende sykdom som krever **rask** diagnose (spinalpunksjon) og behandling. Pneumokokker er i dag det vanligste agens, etterfulgt av meningokokker, streptokokker og stafylokokker. Meningitt opptrer vanligvis sekundært til infeksjon utenfor sentralnervesystemet.

Grunnlaget for vellykket behandling:

- Tidlig diagnose, og ved høy sannsynlighet for bakteriell årsak→
- Store doser antibakterielle midler gitt raskt.

Antibiotika bør startes innen 15-30 minutter etter ankomst, sammen med Dexametason! (Se under).

Klinisk vurdering:

Diagnose: Alle pasienter med feber og påvirket sensorium bør vurderes med tanke på meningitt og spinalpunksjon. Vurder spesielt:

- Hodepine, kvalme, svimmelhet
- Petecchialt utslett
- Nakkestivhet. NB! Mangler i opptil 30% av alle meningitter
- Fokalnevrologiske tegn, kramper, papilleødem
- Mental status
- Sirkulasjon og respirasjon

Hypotensjon og petecchier tyder på samtidig sepsis.

Diagnostiske undersøkelser:

Spinalpunksjon:

1. 20 dråper: spinalsukker (ø.hjelp) / spinal-protein
2. 9 dråper til celletelling (ø.hjelp)
3. 20(-30) dråper til bakteriologisk undersøkelse evt. PCR av spinalvæske (sendes avd. for mikrobiologi).
4. Ved sterkt mistanke om viral-meningitt 10-15 dråper på eget glass som sendes direkte til Ullevål sykehus for PCR-undersøkelse
5. 2-3 dråper dryppes direkte på både blodagar og sjokoladeager (sendes avd. for mikrobiologi)
6. Evt. 1-2 dråper på objektglass, som lufttørkes og fikseres, gram-farges direkte på lab.

Blodkulturer (minst 2 stikk).

Nasopharynx-prøve (evt. også halsutstryk).

Ved tegn til økt intracerebralt-trykk er lumbalpunksjon kontraindisert.

Ved sterkt mistanke om bakteriell meningitt hos komatøs pasient, eller ved mistenkt fokal intrakraniell prosess skal CT utføres før evt. spinalpunksjon

(NB! Behandling og stabilisering av pasienten har fortrinn!)

Rtg. thorax tas på liberal indikasjon. Likeledes CT bihuler, otoskopi og henvisning til ØNH-lege for vurdering, evt. rask paracentese.

Utgave: 1.00	Meningitt	GvK05/17.08-03 Side 2 av 2
--------------	------------------	-------------------------------

Behandling:

1. Dexametason i.v. 10 mg hver 6 time i 4 dager.

(8 mg i mottagelsen)

Første dose gies umiddelbart før første dose med antibiotika.

(ved blakket spinalvæske)

Hvis infeksjonen er forårsaket av meningokokker, seponeres dette regimet.

2. Benzylpenicillin 5 mill * 6 i.v + Kloramfenikol 1 g * 4 i.v.

Alternativt :

Cefotaxim 3 g * 4 i.v. eller

Ceftriaxon 4 g * 1 .

Ved mistanke om penicillin-allergi (ikke ved straksreaksjon) :

Cefotaxim eller Ceftriaxon (Obs! 3-7 % kryssallergi)

Hvis pasienten tidligere har gjennomgått en straks-allergisk reaksjon under behandling med penicillin eller cefalosporin, kan kloramfenikol unntaksvis brukes alene.

Hvis pasienten nylig har vært utenfor Norden eller Nederland gies cefalosporiner som første linje behandling.

Ved mistanke om meningitt forårsaket av *Listeria Monocytogenes* (gram-positive staver i korte kjeder) erstattes penicillin med ampicillin 2 g * 6, evt. også med tillegg av aminoglysid (gentamicin).
(L . M. er ikke følsom for cefalosporiner)

Når etiologiske agens er identifisert , behandling i.h.t retningslinjer gitt i ”Bruk av antibiotika i sykehus”.

NB! Dose-størrelse og dose-hyppighet skal ikke endres. All behandling gies i.v.

Ved viral meningitt er kausal behandling sjelden aktuelt, men skal gis ved (mistanke om) herpesmeningitt/encefalitt

Andre momenter: Symptomatisk behandling ved smerter, kramper, hjerneødem, septisk sjokk følger vanlige retningslinjer. Kontakt alltid bakvakt, og trekk gjerne inn nevrolog, anestesilege, infeksjonsmedisiner ved kritisk syk pasient eller spesielle problemstillinger.

NB! Kritisk dårlige pasienter bør ligge på kirurgisk intensiv.

Tidlig intubering og adekvat behandling av komplikasjoner kan være livreddende.

Kontakt vakthavende anestesilege!



Meningitt			Indremedisin Lillehammer Infeksjonssykdommer LhM05.01/17.08-03	
Utgave: 1.00	Utarbeidet av: Ivar Jo Hagen	Godkjent av Ivar Jo Hagen seksjonsoverlege infeksjon	Gjelder fra: 07.02.2008	Side 1 av 2

1. Hensikt og omfang

Til bruk for lege ved akuttmedisinske tilstander.

2. Ansvar/målgruppe

Seksjonsoverlegen har ansvar for oppdatering av den enkelte prosedyre som er knyttet til seksjonen.

Målgruppen er leger ved medisinsk avdeling

3. Handling

Diagnostikk: Ett glass med 30 dråper spinalvæske til totalprotein, glukose og celletelling.

Bioingeniør lager umiddelbart i stand til celletelling og tilkaller lege. Vurder celletypen.

Evt: Man tar ekstraglass med 9 dråper og løper og teller selv. OBS. Behandling startes før dette hvis væsken er synlig uklar.

Spinalvæskedråper helles utover et objeksglass til lufttørring og Gram-farging.

Glass 2 med 1 ½ ml (30 dråper) sendes LIMIK. (dyrkning, evt antigenpåvisning eller PCR på Ullevål). Oppbevares i romtemperatur frem til transport til LIMIK

5-6 dråper dryppes direkte på blodagar og sjokoladeagar som er i kjøleskapet på urinlaboratoriet. Inkuberes i varmeskapet ved siden av samme kjøleskap.

Indikasjon for CT cerebri

CT før spinalpunksjon ved mistanke om bakteriell meningitt hos komatøs pasient eller ved mistenkt fokal intracraniell prosess. Steroider (se under) og empirisk antibakteriell behandling startes imidlertid umiddelbart etter at to blodkulturer er tatt fortløpende og før pasienten sendes på CT.

Spinalpunksjon snarest mulig etter CT hvis ikke kontraindisert.

Behandling:

Ved synlig blakket spinalvæske startes behandling med en gang uten å vente på celletelling eller andre undersøkelser. Ta bakterieprøve fra hals og nese.

Alle pasienter med bakteriell meningitt skal ha 10 mg **dexametazon** (Fortecortin) (finnes i 4 mg og 8 mg pakninger) gitt i.v. ca 15-20 min før antibakteriell behandling startes. Hos ustabil pasient gir man dog antibakteriell behandling rett etter at steroidene er satt. Pasienten skal deretter ha 10 mg Fortecortin i.v. hver sjette time i 4 døgn. Steroidene seponeres imidlertid hvis det viser seg å dreie seg om en meningokokkmeningitt. Steroider gitt på denne måten halverer mortaliteten ved pneumokokkmeningitt.

Standard **antibakteriell behandling** er : penicillin 3g x 4-6 iv

+ Kloramfenikol 1g x 4 iv

Hvis pasienten nylig har vært utenfor Norden eller Nederland (resistensproblemer) eller har allergi overfor penicillin gies: (gjelder ikke ved straksreaksjon)

cefotaxim (Claforan) 3 g x 4 iv

Eller : cefriaxon (Rocephalin) 4 g x 1 iv

Referanser



Infeksjoner i CNS			Indremedisin Hamar Infeksjoner E-H15/17.03-04	
Utgave: 1.02	Utarbeidet av: Nyvold og Røsok	Godkjent av: Roald Tørp	Gjelder fra: 01.06.2006	Side 1 av 2

Bakteriell meningitt**Etiologisk agens:**

meningokokker, pneumokokker
H. influenzae: sjelden hos vaksinerte.
Listeria: sjelden.
 Gr. B streptokokker og *E. coli*: aktuelt
 i de første levemåned.

Diagnostisk undersøkelse:

mikroskopi av spinalvæske som ø.hj., dyrkning av
 spinalvæske, blodkulturer, nasofarynx- og halsutstryk.
 Spinalvæske undersøkes mhp. celler, protein, glukose.
 3 ml spinalvæske ved mistanke om listeriameningitt.
 Antigenpåvisning er lite sensitiv, men kan være aktuell
 hos pasienter som har fått antibiotika.

Ved meningitt av ukjent årsak:

Voksne: benzylpenicillin 5 mill.IE (3 g) x 4-6 i.v.
 + kloramfenikol 1 g x 4 i.v.

Barn > 4 uker:

benzylpenicillin 40 000-70 000 IE (27-48 mg)/kg x 4-6
 i.v. + kloramfenikol 25 mg/kg x 4 i.v. (maks. 4 g/dag).
 Kloramfenikol seponeres når penicillinfølsom bakterie er
 påvist.

Barn < 4 uker:

ampicillin 25-50 mg/kg x 4 i.v. + gentamicin eller
 netilmicin, dosering barn side 61-63.

**Ved mistanke om infeksjon med penicillinresistent
bakterie eller som alternativ til 1. valg:**

Voksne: cefotaksim 3 g x 4 i.v. eller ceftriaxon 4 g x 1
 i.v.

Barn: cefotaksim 50 mg/kg x 4 i.v. eller ceftriaxon 75-
 100 mg/kg i.v. x 1

**Ved usikker penicillinallergi kan cefalosporin brukes
under anafylaksiberedskap**

NB: 3-7 % av penicillinstraksallergikere har samtidig
 cefalosporinallergi.

Har pasienten tidligere gjennomgått en straksallergisk
 reaksjon mot penicillin eller cefalosporin, kan
 kloramfenikol unntaksvis brukes som monoterapi.

Listeria er ikke følsom for cefalosporiner. Ampicillin 2 g
 x 4-6 i.v. er førstevalg ved *Listeria*-meningitt. Tillegg av
 gentamicin er muligens en fordel. Dosering, se side 74-
 78. Ved allergi mot penicillin kan trimetoprim +
 sulfametoksazol brukes.

Behandlingstid meningitt:

Bakterie	Antibiotikum	Dager
Ukjent	Penicillin + kloramfenikol	14
Meningokokker	Penicillin	5
<i>H. influenzae</i>	Ampicillin	7-10
Pneumokokker	Penicillin	10-14
<i>Listeria</i>	Ampicillin*	14-21
Gr. B streptokokker	Ampicillin + genta-/netilmicin	7-14
Gramnegative intestinale stavbakterier	Cefotaksim eller ceftriaxon	14-21
Vurder tillegg av gentamicin		

Det regime som er anbefalt som alternativ behandling brukes i de fleste vestlige land som standardbehandling ved meningitt. De gode erfaringene med det norske behandlingsopplegget, og resistensforhold hos de aktuelle bakterier her i landet, gjør at standardregimet bør følges.

Utgave: 1.02	Infeksjoner i CNS	E-H15/17.03-04 Side 2 av 2
--------------	--------------------------	-------------------------------

<p>Shuntmeningitt og meningitt ved ekstern drenasje: hvite stafylokokker er vanligste agens, andre bakterier forekommer sjelden. Shunten må oftest skiftes for å eliminere infeksjonen.</p> <p>Tuberkuløs meningitt side 42.</p>	<p>Shuntmeningitt og meningitt ved ekstern drenasje: avvent om mulig påvisning av etiologisk agens. Ev. behandling som ved meningitt av ukjent årsak.</p> <p>Empirisk behandling ved akutt, septisk forløp: vankomycin 1 g x 2-3 i.v. + cefotaksim 3 g x 4 i.v. (mistanke om infeksjon med gramnegative, intestinale stavbakterier).</p>
---	--

Herpes simplex - encefalitt

Kommentarer	Antimikrobiell behandling
<p>Etiologisk agens: herpesvirus 1 og 2.</p> <p>Diagnostisk undersøkelse: spinalvæske: celler, protein, sukker, herpes-PCR, herpes antistoff-ratio i spinalvæske og serum, spinalvæske til virusdyrking. MR, EEG. Funn av typiske forandringer i temporal/frontallappen ved CT med kontrast ofte først etter noen dagers sykdom.</p>	<p>Empirisk behandling: Aciklovir 10-15 mg/kg x 3 i.v.</p> <p>Behandlingstid: 14-21 dager.</p> <p>Dersom herpesvirus ikke påvises og behandlingseffekt mangler, overvei seponering av aciklovir.</p> <p>Aciklovir har ikke effekt på enterovirus, adenovirus eller de fleste andre virale agens som kan være årsak til encefalitt.</p>

Hjerneabscess

Kommentarer	Antimikrobiell behandling
<p>Etiologisk agens: oftest <i>S. milleri</i>. Polymikrobiell etiologi, stafylokokker og anaerobe bakterier forekommer. Funn av gramnegative, intestinale stavbakterier er sjeldne.</p> <p>Diagnostisk undersøkelse: CT, abscesspunktat til mikroskopi og dyrkning. (Ved klinisk mistanke om hjerneabscess skal man ikke spinalpunktere.)</p> <p>Indikasjon for kirurgi bør vurderes. Kontakt neurokirurgisk avdeling ved Ullevål sykehus.</p>	<p>Empirisk behandling: benzylpenicillin 5 mill.IE (3 g) x 4-6 i.v. + kloramfenikol 1 g x 4 i.v. (ev. tillegg av metronidazol 500 mg x 3 eller 1,5 g x 1 i.v. dag 1, deretter 1 g x 1 ved funn av anaerob bakterie eller manglende klinisk respons).</p> <p>Ved penicillinallergi eller mistanke om infeksjon med gramnegative intestinale stavbakterier (f.eks. posttraumatisk abscess): cefotaksim 3 g x 4 i.v. eller ceftriaxon 2 g x 1 (ev. x 2) i.v. + metronidazol 500 mg x 3 eller 1,5 g x 1 i.v. dag 1, deretter 1 g x 1.</p> <p>Revider behandlingsopplegg når etiologi er kjent.</p>